FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 N° 467

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges FLANDRIN

né le 5 Janvier 1934 à GRENOBLE (Isère)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION DE L'EXAMEN HISTOLOGIQUE MEDULLAIRE A L'ETUDE DES INFILTRATIONS LYMPHOCYTAIRES ANORMALES DE LA MOELLE OSSEUSE CHEZ L'ADULTE

Confrontations aux données cliniques et cytologiques

Essai d'interprétation diagnostique

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre, PARIS 19è

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Georges FLANDRIN

né le 5 Janvier 1934 à GRENOBLE (Isère)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION DE L'EXAMEN HISTOLOGIQUE MEDULLAIRE A L'ETUDE DES INFILTRATIONS LYMPHOCYTAIRES ANORMALES DE LA MOELLE OSSEUSE CHEZ L'ADULTE

Confrontations aux données cliniques et cytologiques

Essai d'interprétation diagnostique

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre, PARIS 19è

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544321_0002

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

Le Docteur Pierre FLANDRIN

Professeur Agrégé,

Médecin des Hôpitaux de Grenoble.

A mon maître et Président de Thèse

M. le Professeur Jean BERNARD

En témoignage de ma reconnaissance pour

l'acceuil favorable qu'il m'a toujours réservé.

A monsieur le Professeur Agrégé M. BOIRON

Qui m'a guidé dans ce travail

Au Docteur J. RIPAULT

Pour l'aide précieuse qu'il m'a apporté.

A mes maîtres dans les Hôpitaux

Externat M. Le Professeur P. MOULONGUET
M. le Professeur R. WORMS
M. le Professeur G. DREYFUS
M. le Professeur M. DERCT
M. le Professeur L. de GENNES
M. le Professeur S. de SEZE
M. le Professeur R. CATTAN (in memoriam)

Internat M. le Professeur G. MARCHAL
M. le Professeur Agrégé J. CATINAT
M. le Professeur G. MARCHAL
M. le Professeur Jean BERNARD
M. le Professeur M. DERCT
M. le Professeur R. WORMS
M. le Professeur R. ANDRE
M. le Professeur J. BOUSSER.

A Monsieur le Professeur BILSKI-PASQUIER

A Monsieur le Professeur Agrégé C. JUHAEL.

INTRODUCTION

D'un ensemble de près de 1 000 biopsies médullaires, pratiquées dans le service d'hématologie de l'Hôpital Saint-Louis (Professeur Jean BERNARD) entre 1958 et 1964, nous avons isolé les moelles contenant une infiltration lymphocytaire, de diagnostic histologique. Ce groupe réunissait 111 biopsies correspondant à 98 malades.

A partir de ce matériel sélectionné du seul point de vue histologique, la présente étude a porté :

a) sur l'analyse des différents aspects histologiques de l'infiltrat lymphoïde,
b) sur la confrontation de ces données histologiques avec les éléments cliniques, cytologiques et biologiques tirés de la révision des dossiers des malades correspondants.

Le but de ce travail était de rechercher la signification diagnostique et nosologique de l'infiltration lymphoïde de la moelle dans ses différents aspects anatomiques.

MATERIEL ET METHODES

I - Les biopsies médullaires.

Les 111 biopsies médullaires contenant une infiltration lymphoïde ont été lues par deux anatomo-pathologistes indépendamment et en dehors de tout renseignements cliniques.

Tous les fragments médullaires avaient été prélevés, du vivant du malade, au moyen du trocard de WAITZ ou du trocard de LAZARRAUD, habituellement à l'épine iliaque postéro-supérieure ou antéro-supérieure.

Après fixation dans le liquide de BOUIN et sans autre décalcification, inclusion par les méthodes habituelles les lames sont colorées par l'hématéine-éosine-safran et par la méthode de FOOT, afin d'apprécier l'état du réseau de réticuline.

II - Les observations correspondantes.

Les 98 malades étaient des adultes de plus de 30 ans. Leurs dossiers cliniques ont été dépouillés indépendamment de l'étude histologique.

Ces malades avaient subi :

- un examen clinique complet, notamment la recherche d'adénopathies, de splénomégalie, d'hépatomégalie,
- un examen radiologique thoracique, une lymphographie dans certains cas (32 cas).
- des examens hématologiques répétés :
  - hémogrammes et myélogrammes colorés par le May-Grunwald-Giemsa,
  - une ponction de rate dans la majorité des cas où la rate était grosse (39 ponctions).
  - une ponction ganglionnaire dans de nombreux cas (49 cas).
- des examens histologiques d'autres localisations lymphoïdes :
  - biopsie ganglionnaire (20 cas)
  - ponction-biopsie du foie (7 cas)
  - étude histologique d'autres localisations (5 cas).
- une étude des protéines sériques par électrophorèse sur papier systématiquement et par immuno-électrophorèse en cas d'anomalies.

Toutes ces données, tirées de l'étude histologique d'une part, et de l'étude clinique et hématologique d'autre part, sont résumées en un tableau général.

RESULTATS

I - ETUDE HISTOLOGIQUE DES BIOPSIES MEDULLAIRES.

A - Critères de classification histologique.

Quatre éléments sont à considérer :

1°- La reconnaissance du lymphocyte, sur ses aspects morphologiques à l'examen histologique :

Cellule de petite taille (8 à 12 mu.), dont le cytoplasme est à peine visible. Son noyau est arrondi à chromatine distincte et finement mottée ; il n'existe pas de nucléole visible, mais le caractère le plus important pour le diagnostic est le monomorphisme de ces cellules.

Tous ces caractères différencient les lymphocytes des autres cellules de la moelle qui peuvent prêter à confusion :

Parmi les cellules normales de la moelle :

- les cellules granuleuses immatures ne prêtant pas à discussion en raison de leur grande taille,
- les érythroblastes par contre, sont plus difficiles à distinguer : c'est surtout le caractère pycnotique de leur noyau -dans les cellules plus mûres-, l'existence d'un cytoplasme apparent et souvent éosinophile, enfin la taille variée des cellules qui en permet le diagnostic.

Parmi les cellules pathologiques que l'on peut rencontrer dans la moelle : ce sont surtout les lymphoblastes qui risquent de poser un problème diagnostic : on se basera pour différencier des cellules sur l'aspect un peu plus grand (plus de 12 mu.), sur leur inégalité de taille, sur la netteté des nucléoles et sur la fréquence des mitoses.

Dans cette étude, il s'agit d'infiltration médullaire par des lymphocytes mûrs à l'exclusion de toute atteinte lymphoblastique.

2°- Ce sont en fait surtout les caractères topographiques de l'infiltration lymphocytaire qui en permettent le diagnostic.

En effet, normalement en petit nombre dans la moelle, les lymphocytes passent volontiers inaperçus à l'examen histologique. L'uniformité, le groupement en plages qui effacent le polymorphisme myéloïde normal, ou le groupement en îlots tranchant sur une moelle normale sont les

/

éléments qui permettent de reconnaître les infiltrations lymphocytaires.

Cette infiltration existe soit en îlots, soit en nappes :

- en îlots, ce sont des amas plus ou moins arrondis, leur contours sont flous. Les lymphocytes sont tassés les uns contre les autres, aboutissant à une disparition complète des cellules myéloïdes au sein de l'îlot sauf sur ses bords où persistent quelques cellules myéloïdes.

  Ces îlots sont constitués uniquement de lymphocytes mûrs et ne présentent jamais l'aspect de follicule à centre clair tels qu'on les voit dans les organes lymphoïdes. La taille de ces îlots varie aux alentours de 1/2 mm. Les îlots existent de façon isolée dans le tissu myéloïde ou viennent renforcer par place une infiltration lymphocytaire diffuse peu dense.

- en nappe, l'infiltration lorsqu'elle est très dense aboutit à la disparition complète des cellules myéloïdes normales et des cellules graisseuses de la moelle. Mais le plus souvent, elle n'est pas homogène, laissant par place subsister des éléments myéloïdes normaux.

L'importance de l'infiltration lymphocytaire a été appréciée à titre grossièrement indicatif en croix de $\pm$ à +++.

3°- La richesse cellulaire d'ensemble de la moelle et la richesse des lignées myéloïdes est également appréciée. L'existence éventuelle de cellules, extra-myéloïdes et non lymphocytaires, est également mentionnée. Seuls ont été vus des plasmocytes, des cellules histiocytaires et des cellules immatures.

4°- Enfin, la trame réticulinique de la moelle a été étudiée séparément sur une préparation après coloration argentique. Cette étude permet de séparer les cas où la trame est normale (fibres très discrètes ou non visibles), et les cas où la trame est augmentée : fibres augmentées en nombre, épaissies, et ayant perdu leur caractère fragmenté normal.

.../

CRITERES HISTOLOGIQUES		1er Groupe	2 ème Groupe	Total
topographie de l'infiltration lymphoïde	Ilôts	63	5	68
	Diffus	31	12	43
richesse de l'infiltration lymphoïde	+ ou -	3	4	7
	+	15	8	23
	++	26	5	31
	+++	50	0	50
densité cellulaire d'ensemble de la moelle	normale	4	1	5
	augmentée	74	14	88
	diminuée	16	2	18
cellules extra-myéloïdes non lymphocytaires	plasmocytes	9	3	12
	c. immatures	3	7	10
	c. histiocytaires	6	17	23
trame de réticuline	normale	62	0	62
	augmentée	32	17	49

Tableau I : Résultats des constatations histologiques.
(nombre de cas sur un total de 111 cas).

B - Les résultats sont exprimés en un tableau (tableau I).

L'utilisation des critères histologiques précédents permet de distinguer deux grands ensembles de faits :

1) Un premier groupe, le plus nombreux, (94 biopsies correspondant à 83 malades) est caractérisé par une infiltration lymphocytaire pure. Si ils ne sont pas toujours les seuls éléments extra-myéloïdes les lymphocytes sont toujours très nettement prédominants. Ils forment des îlots ou des nappes monomorphes de densité cellulaire variable (photo 1 et 2).

2) Un deuxième groupe, plus restreint (17 biopsies correspondant à 15 malades).

Dans ce groupe l'infiltration médullaire n'est que partiellement dûe à des lymphocytes. En effet, on y trouve des cellules d'aspect différent : cellules de plus grande taille à noyau rarement arrondi mais le plus souvent réniforme ou ovalaire ; un nucléole est parfois présent, les mitoses y sont rares (Photo 6 7,8).

Ces éléments se groupent en amas, en nappes plus ou moins confluentes, mêlés à des lymphocytes. On note parfois quelques fibroblastes et rarement des plasmocytes.

Ces éléments cellulaires semblent bien correspondre au histiocytes vus sur les étalements. Elles n'ont jamais de dystrophies importantes, parfois s'y mèlent quelques cellules réticulaires ou immatures, mais celles-ci n'ont jamais une allure faisant penser au réticulosarcome.

L'infiltration lymphocytaire variable par son importance, vient s'ajouter à ce bouleversement médullaire.

La dissemblance de ces deux groupes histologiques ainsi crés, a paru suffisante pour qu'on les étudie séparément dans la suite de ce travail.

C - Dans chacun des deux groupes ainsi séparés, le détail des différentes modifications histologiques est précisé sur le tableau I. Ceci permet de mieux définir ces deux ensembles en tenant compte des variations d'aspect à l'intérieur de chaque groupe.

1) Premier groupe (infiltration lymphocytaire "pure")(94 cas).

L'infiltration est diffuse dans 31 cas, et en îlots dans 63 cas.

La richesse lymphocytaire est presque toujours importante, compte-tenu des cas où n'existent que des îlots lymphocytaires.

Les cellules non lymphoïdes, ne sont pas souvent présentes (hormis une plasmocytose dans quelques cas), et leur nombre reste très secondaire.

La trame médullaire est le plus souvent normale (62 cas) et augmentée de façon variable mais nettement appréciable dans 32 cas. (photo 3 et 4)

2) Deuxième groupe (infiltration lympho-histiocytaire).

La distinction entre infiltration diffuse et partielle a été faite, mais elle a sans doute moins de rigueur que dans le premier groupe, car on a jamais dans ces cas devéritalbe îlots ; l'infiltration toutefois est partielle dans 5 cas et diffuse dans 12 cas.

La richesse lymphocytaire n'est jamais très forte.

Les cellules histiocytaires sont toujours très augmentées, parfois accompagnées de cellules franchement réticulaires et rarement [illegible] nocytes.

La trame réticulinique est toujours augmentée et ceci le plus souvent de façon très nette. (photo 9)

La différence entre ces deux groupes paraît donc bien justifiée : d'un côté une infiltration lymphocytaire pure avec des modifications inconstantes et variables de la trame, et d'un autre côté, une infiltration lymphocytaire et histiocytaire avec une densification constante et considérable de la trame médullaire.

.../

II - EXPOSE DES DONNEES CLINIQUES, CYTOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES.

A - Les critères retenus dans l'étude des dossiers :

- La tuméfaction des organes lymphoïdes
  - . Les adénopathies : ganglions cliniquement ou radiologiquement augmenté de volume,
  - . La présence d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie.
- L'aspect cytologique et éventuellement histologique de ces localisations.
- Les chiffres leucocytaires :
  - . Augmentés : au-dessus de 15 000/mm3
  - . diminués : au-dessous de 4 000/mm3
  - . normaux : entre ces deux chiffres.
- Le pourcentage de lymphocytes dans le sang : en-dessus ou en-dessous de 45 p. 100.
- Le pourcentage de lymphocytes sur les étalements de moelle : en-dessus et en-dessous de 30 p. 100
- L'existence d'autres types cellulaires a été mentionnée (plasmocytes, hémoblastes, cellules réticulaires).

Pour tous ces chiffres et ces pourcentages cellulaires sanguins et médullaires, les chiffres extrêmes au cours de l'évolution ont été relevés, et les chiffres les plus élevés seuls ont été utilisés pour les comparaisons. Cette précaution ayant pour but d'utiliser autant que possible des chiffres non modifiés par les divers traitements éventuellement reçus ; tous les traitements ayant pour effet d'abaisser ces chiffres, les nombres les plus élevés ont paru les plus valables pour la classification diagnostique. Les premiers chiffres recueillis n'ont pas été spécialement retenus parcequ'ils ne permettent pas de préjuger de l'évolution ultérieure. Pratiquement, tous les malades ayant été suivis longuement avec des examens fréquents, les chiffres retenus ont certainement une bonne valeur diagnostique.

.../

DONNEES CLINIQUES	1er Groupe (94)	2ème Groupe (17)	Total (111)
ganglions superficiels généralisés	16	1	17
ganglions superficiels généralisés splénomégalie	25	0	25
ganglions superficiels généralisés splénomégalie ganglions profonds	13	0	13
splénomégalie	11	10	21
splénomégalie - ganglions profonds	2	4	6
ganglions superficiels localisés (ou un groupe)	4	0	4
splénomégalie - gangl. superficiel local.	3	0	3
splénomégalie - gangl.superficiel local. ganglion profond	2	0	2
ganglion superficiel localisé ganglion profond	2	0	2
ni rate, ni ganglions	8	2	10

Tableau II : Résultats des données cliniques
(à noter : à propos des ganglions profonds : 26 lymphographies pathologiques sur 32 pratiquées.Ganglions médiastinaux : 12 non mentionnés).

- L'existence d'anémie et de thrombopénie.

  . anémie : chiffres inférieurs à 10 g d'hémoglobine

  . thrombopénie : plaquettes inférieures à 120 000/mm3.

  Ces chiffres pour les globules rouges et les plaquettes ont été pris lors du premier examen, ici le chiffre initial a paru le plus représentatif, et l'existence des divers traitements enlevant beaucoup de leur valeur aux chiffres ultérieurs.

- Les modifications des gamma-globulines du sérum : mesurées par électrophorèse, elles sont réparties en normales, diminuées, ou augmentées, mais sans paraprotéines à l'immuno-électrophorèse ; enfin, à part les cas où existait un taux élevé de gamma-M dont les caractères et les proportions étaient compatibles avec le diagnostic de "maladie" de WALDENSTROM (malades classés dans le même service comme tels : Thèse A. BAS

- La date de la biopsie médullaire est mesurée par rapport au début reconnu de la maladie (premier examen hématologique). Il est mentionné d'autre part si cette biopsie a été faite avant tout traitement, et lorsqu'un traitement a été fait, lequel.

- Enfin sont consignés le sexe et l'âge au début reconnu de la maladie.

- L'évolution : le délai de survie des malades depuis le moment du diagnostic est un des éléments qui a été le plus difficile à apprécier dans les dossiers cliniques : les cas où le décès pouvait être affirmé était de 27 sur 98 malades, 71 malades restant sous une même rubrique assez mal définie groupant les malades encore en vie, les "malades perdus de vue" (encore en vie + décès méconnu). Une telle difficulté paraît difficilement évitable dans l'étude de maladie de durée relativement longue. Les chiffres utilisés signifierons seulement un "délai minimum de survie", plus qu'une durée d'évolution véritable.

B - Les résultats des données cliniques, hématologiques et biologiques.

Ils sont exposés dans les tableaux.

Ces résultats seront chaque fois exprimés séparément pour chacun des deux groupes histologiques précédemment définis.

.../

1 °- L'examen clinique.

a) PREMIER GROUPE HISTOLOGIQUE. (94 cas) (tableau II)

. Les ganglions superficiels sont augmentés de volume 73 fois,

. La rate, 56 fois,

. il n'y a ni rate ni ganglions, 8 fois.

. le détail du tableau montre en outre que :

- seulement 13 fois existait une splénomégalie isolée (ou avec ganglions profonds, 2 fois)
- que les ganglions étaient presque aussi souvent isolés (30 fois) qu'associés à une splénomégalie (43 fois),
- 11 fois existaient des ganglions localisés, isolés, (4 fois), associés à une splénomégalie seule (3 fois) et des ganglions profonds (2 fois).
- une hépatomégalie (42 fois), biopsie (7 fois) (2 fois normale, 4 fois infiltrat lymphoïde, une fois cirrhose).

b) DEUXIEME GROUPE HISTOLOGIQUE (17 cas) (tableau II)

Les constatations cliniques prises dans leur ensemble sont très différentes :

- une seule fois existent des adénopathies, elles sont dans ce cas diffuses mais de taille minime. Ce malade n'a pas de splénomégalie,
- 14 fois existe une splénomégalie isolée, en règle de forte taille. Sur les trois seules lymphographies faites dans ce groupe, toutes trois sont anormales et montrent des adénopathies profondes lombo-aortiques.
- dans les deux derniers cas, il n'existait ni rate, ni ganglion. L'aspect clinique correspondant à ce deuxième cadre anatomique, est donc très homogène, dominé par la fréquence des splénomégalies isolées.
- une hépatomégalie 7 fois (jamais de ponction biopsie de foie).

.../

2° - Les faits hématologiques :

a) PREMIER GROUPE HISTOLOGIQUE.

- le chiffre leucocytaire et le pourcentage lymphocytaire du sang et de la moelle : (tableau III)
  - . près de la moitié des cas ont une image leucémique, ou sub-leucémique à lymphocytes (42 cas). Presque tous (sauf 3) ont une confirmation cytologique de l'infiltrat lymphocytaire trouvé sur coupe dans la moelle.
  - . les autres cas (52 cas) ont un chiffre leucocytaire peu élevé ou bas. Parmi eux, 25 n'ont pas d'inversion de la formule sanguine ; pour 14 cas, sur ces 52, le pourcentage lymphocytaire dans la moelle était inférieur au chiffre limite de 30 p. 100 sur les étalements.
- l'étude cytologique des moelles sur étalement montre quelques particularités minimes dans ce groupe :

  Sur 94 cas :
  - . 17 fois, la lymphocytose était inférieure à 30 p. 100,
  - . dans 28 cas (dont 22 correspondent à des maladies de Waldenström) existait un taux un peu élevé de plasmocytes.
  - . 7 fois est noté un taux d'hémoblastes supérieur à 10 p. 100
  - . 12 fois les lymphocytes ont attiré l'attention par leur aspect particulier : (lymphocytes de grande taille à cytoplasme particulièrement étendu ou lymphocytes à cytoplasme bleuté et d'apparence "fragile" sont les anomalies les plus souvent notées).
- un splénogramme a été fait 26 fois pour un total de 56 malades ayant une grosse rate (dont 5 fois dans des cas de maladie de Waldenström).

  Il existe fréquemment de fortes lymphocytoses autour de 90-95 (13 cas) mais rarement des chiffres autour de 100 p. 100.
  - . Certains de ces étalements sont à lymphocytes banaux (petits lymphocytes), d'autres au contraire sont faits de cellules classées comme grands lymphocytes à cytoplasme étendus (grands mononucléaires) ; ces éléments sont difficiles à classer et ont parfois un aspect plus ou moins histiocytai-

DONNÉES HÉMATOLOGIQUES	1er Groupe	2ème Groupe	Total
leucocytose sanguine : + de 15 000 % de lymphocytes du sang : + de 45 % de lympho. de la moelle : + de 30	39	0	39
" " : + de 15 000 " " : + de 45 " " : - de 30	3	0	3
" " - de 15 000 " " : + de 45 " " : - de 30	17	12	29
" " - de 15 000 " " : + de 45 " " : - de 30	10	2	12
" " - de 15 000 " " : - de 45 : ± de 30	21	1	22
" " - de 15 000 " " : - de 45 " " : - de 30	4	2	6

Tableau III : Résultats des Examens hématologiques. (sang et moelle)

re. Dans 5 cas ces cellules sont nettement majoritaires (entre 75 et 100 p. 100 des cellules du splénogramme) ; nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

. une plasmocytose , parfois très nette (de 5 à 45 p. 100) est notée 7 fois. - Elle correspond surtout aux cas de maladie de Waldenström (5 fois sur 7, dont les cas à fort pourcentage de plasmocytes).

- L'atteinte des lignées érythrocytaires et plaquettaires (sur 90 cas) jugée lors du premier examen :

. érythrocytes et plaquettes étaient normaux 51 fois.

. l'une ou l'autre de ces deux lignées étaient abaissé dans 39 cas.

. anémie et thrombopénie n'existaient conjointement au début de l'affection que dans 14 de ces derniers cas.

b) DEUXIEME GROUPE HISTOLOGIQUE.

- le chiffre leucocytaire et les pourcentages lymphocytaires sanguin et médullaire (**Tableau III**)

. dans tous les cas, les malades de ce groupe sont leucopéniques (14 cas), ou normo-leucocytaires (3 cas).

. le pourcentage lymphocytaire sanguin est habituellement élevé (14 cas), de même que le pourcentage lymphocytaire médullaire (13 cas).

- L'étude cytologique de ces moelles, pauvres le plus souvent, montre que les cellules lymphoïdes ont assez fréquemment un aspect particulier : cytoplasme étalé ou fragmenté ; parfois ces cellules sont franchement interprétées comme des histiocytes.

Dans deux cas, un taux élevé de cellules nettement immatures est noté (hémoblastes ?). Une fois existe une plasmocytose modérée

- le splénogramme a, dans ce groupe, toujours été pratiqué quand la rate était reconnue cliniquement (13 cas sur 17).

Sur ces 13 splénogrammes, 11 fois existe une image franchement dominée par des cellules manifestement histiocytaires, ou parfois

ou parfois interprétées comme cellules lymphoïdes à tendance histiocytaire. Les deux autres cas ont les mêmes éléments mais en pourcentage plus faible, mêlés à des lymphocytes.

Dans deux cas existe une plasmocytose nette.

3°- Les modifications des globulines sériques :

a) PREMIER GROUPE HISTOLOGIQUE.

- 34 fois, pas de modifications notables des gamma-globulines.
- 21 fois, diminution des gamma-globulines.
- 13 fois, augmentation des gamma-globulines, sans anomalies immuno-chimiques.
- 26 fois, macroglobulinémie compatible avec le diagnostic de "maladie" de Waldenström.

b) DEUXIEME GROUPE HISTOLOGIQUE.

- 9 fois, pas d'anomalies
- 1 fois gamma-globulines diminuées.
- aucun cas de macroglobulinémie dans ce groupe.

4°- Le sexe et l'âge des malades.

a) PREMIER GROUPE HISTOLOGIQUE.

- 56 hommes et 27 femmes (83 malades)
- entre 31 et 77 ans (âge moyen : 59 ans)

b) DEUXIEME GROUPE HISTOLOGIQUE

- 13 hommes et femmes (15 malades)
- entre 31 et 72 ans (âge moyen : 50 ans).

5°- L'évolution

a) PREMIER GROUPE HISTOLOGIQUE

- la moitié des malades ont une survie au moins supérieure à 18 mois.
- le tiers une survie au moins supérieure à 3 ans.

b) DEUXIEME GROUPE HISTOLOGIQUE.

- un tiers des malades ont une survie au moins supérieure à 18 mois.

.../

6°- Les biopsies ont été faites :

a) PREMIER GROUPE HISTOLOGIQUE.

- avant tout traitement dans 54 cas,
- après traitement dans 40 cas. Les thérapeutiques reçues avant la biopsie dans ces cas étaient : 10 fois une corticothérapie isolée, 7 fois de la radiothérapie, et dans les autres cas une chimiothérapie (habituellement du CHLORAMBUCHINE).

b) DEUXIEME GROUPE HISTOLOGIQUE.

- avant tout traitement dans 9 cas.
- après traitement dans 8 cas..Les traitements antérieurs dans ces cas avaient été : 4 fois une corticothérapie isolée, 2 fois de la radiothérapie, une fois une chimiothérapie (PURINETHOL), une fois une splénectomie.

trame réticulinique / topographie de l'infiltrat	0	±	+	++	+++
Diffus	13	6	7	4	1
En îlots	40	3	11	7	2

Tableau IV : Modifications de la trame réticulinique.
Répartition des modifications selon la topographie de l'infiltrat lymphocytaire.

richesse du lymphocyte sur coupe / trame de réticulinique	±	+	++	+++
0	1		2	10
±				6
+		1	2	4
++				4
+++				1

Infiltration diffuse

et

±	+	++	+++
2	11	11	16
		2	1
	2	5	5
		4	3
			1

en îlots

Tableau V : Importance de l'infiltration lymphocytaire par rapport aux modifications de la trame réticulinique.

Topographie de l'infiltrat					trame réticulinique.			
Modifications des globulines du sérum / cell. non lymphocyt. (sur coupe)	En îlots		diffus		normale		augmentée	
	Waldenström	pas de gamma-M	Waldenström	pas de gamma-M	Waldenström	pas de gamma-M	Waldenström	pas de gamma-M
Plasmocytes	7		1	2	4	1	4	1
Hémoblastes		2		1		1		2
cell. réticulaires	4	2			4	1		1

Tableau VI : Répartition des modifications cellulaires notées sur coupe, en fonction de la topographie de l'infiltrat, des modifications de la trame, des modifications des globulines.

III - COMPARAISON ANALYTIQUE DES RESULTATS HISTOLOGIQUES, d'une part et des RESULTATS CLINIQUES, METABOLIQUES et BIOLOGIQUES d'autre part.

Les problèmes posés sont très différents dans l'un ou l'autre des groupes histologiques précédemment définis.

A - PREMIER GROUPE HISTOLOGIQUE.

La topographie de l'infiltrat lymphoïde et les modifications de la trame réticulinique, sont les deux critères histologiques les plus importants, dont on peut chercher a apprécier la signification et l'intérêt diagnostique et nosologique, dans le cadre de ce premier groupe.

1°- Recherche d'une corrélation entre les divers critères histologiques eux-mêmes :

a) Topographie de l'infiltrat et modifications de la trame :

- le tableau IV permet de voir que les modifications de la trame se répartissent en proportion semblable dans les infiltrations diffuses et dans les infiltrations en îlots lymphocytaires.
- de même, les densifications de la trame réticulinique ne paraissent pas dépendre de la richesse de l'infiltration lymphocytaire jugée histologiquement (voir tableau V).
- dans les quelques cas (19 cas) où à l'infiltration lymphocytaire se mêle quelques autres éléments extra-myéloïdes (plasmocytes, cellules immatures), on note dans ces cas peut-être plus souvent un infiltrat en îlot, et peut-être également plus volontiers une trame augmentée (en fait ce dernier point semble lié à la fréquence des Waldenström dans ces cas qui sont surtout réunis par la présence des plasmocytes) (voir tableau VI).

2°- Corrélations histo-cliniques :

La répartition topographique de l'infiltrat lymphoïde de même que les modifications de la trame réticulinique ne semblent pas dépendre d'un groupe clinique particulier : que la maladie soit ganglionnaire, spléno-ganglionnaire, splénique ou médullaire pure, la répartition des modifi-

Infiltration lymphocytaire pure (94 cas)		adéno. superf.	adéno. prof.(°)	rate	foie	adéno. médiast.
topographie de l'infiltrat	ilots (63)	49	16	35	25	7
	diffus (31)	24	11	21	16	5
trame de réticuline	normale (62)	48	18	34	22	9
	augment.(32)	25	9	22	19	3

Tableau VII : Confrontation des données cliniques avec les aspects histologiques.
Infiltration lymphocytaire pure
(°) : lymphographie dans 32 cas

infiltrat.lympho. pure (94 cas)		leucocytose +15000	leucocytose -15000	lympho. sang +45 %	lympho. sang - 45 %	% lympho + 30 %	% lympho - 30 %	moelle Nx.	moelle bas	GR et plaquettes Nx.	GR et plaquettes bas
topographie de l'infiltration											
Ilots		27	36	45	18	48	15	37	23		
Diffus		15	16	24	7	29	2	14	16		
trame de réticuline	norm.	28	34	46	16	49	13	35	25		
	augment.	14	18	23	9	28	4	16	14		

Tableau VIII : Confrontation des données hématologiques avec les aspects histologiques :
INFILTRATION LYMPHOCYTAIRE PURE.

		leucocyt. entre 15 et 30000	" " supér. à 30 000	" " supér. à 50 000	" " supér. à 100 000
topographie de l'infiltrat	îlots	12	2	5	8
	Diffus	5	3	2	4
trame de réticulinè[illegible]	normale	12	2	4	9
	augmentée	5	3	3	3

Tableau IX : Formes leucémiques et "sub-leucémiques" de leucémie lymphocytaire chronique.
Répartition des modifications histologiques selon l'importance.

cations histologiques est comparable (tableau VII).

3°- Corrélations histo-hématologiques :

- La répartition des formes leucémiques et non leucémiques semble également ne dépendre aucunement de la topographie de l'infiltrat ni des modifications de la trame réticulinique, avec les critères choisis de 15 000 leucocytes avec plus de 45 p. 100 de lymphocytes comme limite (tableau VIII).

  Si on fait les mêmes comparaisons avec des formes plus ou moins riches en leucocytes, en distinguant des aspects "sub-leucémiques" et franchement leucémiques (tableau IX) le résultat est identique.
- la lymphocytose médullaire en pourcentage sur étalement, par contre, dépend de la topographie de l'infiltrat : les décomptes inférieurs à 30 p. 100 de lymphocytes sont fréquents en cas d'infiltrat en îlot, pratiquement absents en cas d'infiltrats diffus (constatation qui montre la concordance des deux méthodes d'exploration de la moelle).
- l'existence d'anémie et de thrombopénie initiale se répartit également indifféremment par rapport à la topographie de l'infiltration et aux modifications de la trame de réticuline.

Le schéma proposé au tableau X permet une appréciation synoptique des données cliniques et hématologiques successivement utilisées dans les tableaux II et III.

Chaque case de ce tableau correspond à un "diagnostic" théorique possible, coté par un numéro d'ordre.

On peut utiliser ce tableau pour "projeter" une donnée clinique, histologique ou biologique par exemple, et apprécier ainsi sa répartition clinique et hématologique sans être obligé, durant un travail analytique, de s'enfermer dans le cadre rigide d'un diagnostic nominatif.

Ceci est particulièrement important ici, compte-tenu des difficultés nosologiques qui entourent le problème des hémopathies lymphoïdes, et compte-tenu de la grande variabilité des tableaux cliniques et hématologiques que recouvre le diagnostic de "leucémie lymphoïde".

	I	II	III	IV	V	VI
leucocytose sanguine : + de 15 000	+	+	-	-	-	-
lymphocytes du sang : + de 45 %	+	+	+	+	-	-
	+	-	+	-	+	-
I gangl. superficiels généralisés	I	II	21	31	41	51
2 gangl. superf. général. - splénomég.	2	12	22	32	42	52
3 gangl. superf. général. splénomég. ganglions profonds	3	13	23	33	43	53
4 gangl. superf. général. gangl. profonds	4	14	24	34	44	54
5 splénomégalie	5	15	25	35	45	55
6 splénomégalie - ganglions superf. loc.	6	16	26	36	46	56
7 ganglions superf. localisés	7	17	27	37	47	57
8 splénomégalie - gangl. superf.local.	8	18	28	38	48	58
9 splénomégalie - gangl. superf. localisés - gangl. profonds	9	19	29	39	49	59
10 gangl. superf. localisés-gangl. prof.	10	20	30	40	50	60
10b ni rate, ni gangl.(forme médul.pure)	10 b	20b	30b	40b	50b	60b
10t ni rate, ni gangl.superf. ganglions profonds	10 t	20t	30t	40t	50t	60t

Tableau X : répartition cyto-clinique des hémopathies lymphoïdes.

Quatre groupes :
1 - affections hyperleucocytaires avec adénopathies diffuses
2 - affections hyperleucocytaires sans ganglions superficiels diffus (notamment les formes "splénomégaliques pures")
3 - affections normo ou pauci-leucocytaires avec ganglions diffus.
4 - affections normo-ou pauci-leucocytaires sans ganglions généralisés superficiels.

L'utilisation de ce tableau montre ainsi :

- la répartition des cas du premier groupe histologique (tableau XI)
- la répartition des cas du deuxième groupe histologique (tableau XII)

La comparaison de ces deux derniers tableaux montre bien la différence de dispersion clinique dans les deux groupes.

- dans le sein du premier groupe histologique, la répartition des modifications anatomiques de la moelle :
  - . la topographie de l'infiltrat (tableau XIII)
  - . La trame réticulinique (tableau XIV).

4°- Les modifications des globulines sériques et leur comparaison aux différents aspects histologiques :

- Les modifications des globulines par rapport à la topographie de l'infiltrat : (tableau XV).
  - . infiltrat en îlots plus fréquent lorsqu'il n'existe pas d'anomalie des globulines,
  - . infiltrat un peu plus fréquemment diffus dans les cas ayant une hypogamma-globulinémie.
  - . répartition semblable à celle de l'ensemble du groupe pour les 26 cas de macroglobulinémie.
- les modifications des globulines selon l'état de la trame réticulinique : (tableau XV).
  - . dans les cas de macroglobulinémie, la trame est un peu plus souvent augmentée que pour l'ensemble du groupe, (15 fois normale, 11 fois augmentée).
  - . dans les maladies de Waldenström, une plasmocytose est reconnue histologiquement avec une fréquence nettement supérieure à l'ensemble de ce premier groupe (8 fois sur 26 biopsies pour une plasmocytose reconnue histologiquement 10 fois en tout sur 94 biopsies).

5°- L'influence de la date du prélèvement sur l'aspect histologique :

a) la topographie de l'infiltration lymphocytaire est comparable avant ou après traitement :

- 36 fois avant traitement sur 63 cas d'infiltrat en îlots,
- 18 fois avant traitement sur 31 cas d'infiltrat diffus.

	I	II	III	IV	V	VI
1	7		1	1	7	
2	14		5	2	4	
3	7		1		5	
4	6			1	1	
5	3	2	4	2		
6			2			
7			3		1	
8				1	1	1
9	1				1	
10	1					1
10b		1	1	3	1	2

TABLEAU XI

Répartition clinique du premier groupe histologique (infiltration lymphocytaire pure)

	I	II	III	IV	V	VI
1			1			
2						
3						
4						
5			7	1	1	1
6			3	1		
7						
8						
9						
10						
10b			1			1

TABLEAU XII

Répartition clinique du deuxième groupe histologique (infiltration mixte lymphoïde et histiocytaire.

	I	II	III	IV	V	VI
1			1			
2	5		3		3	
3	2				1	
4	5					
5		1	3			
6			1			
7					1	
8						
9					1	
10	1					
10b			1			1

	I	II	III	IV	V	VI
1	7			1	7	
2	8		2	2	1	
3	5		1		4	
4	1			1	1	
5	3	1	1	2		
6			1			
7			3			
8				1	1	1
9	1					
10						1
10b		1		3	1	1

TABLEAU XIII : Répartition des cas cliniques selon la topographie de l'infiltrat.

A) Infiltration diffuse (31 cas)

B) Infiltration en Ilots (63 cas)

	I	II	III	IV	V	VI
1	4		1		5	
2	10		3	2	2	
3	4		1		3	
4	5			1	1	
5	2	1	1	2		
6			1			
7			2		1	
8				1		
9	1					
10				2		1
10b		1	1		1	2

	I	II	III	IV	V	VI
1	3			1	2	
2	4		2		2	
3	3				2	
4	1					
5	1	1	3			
6			1			
7			1			
8					1	1
9					1	
10	1					
10b				1		

TABLEAU XIV : Répartition des cas selon les modifications de la Trame

A) Trame normale (0, ±) 62 cas.

B) trame augmentée (+, ++, +++) 32 cas

b) la trame réticulinique n'est pas accentuée par la durée d'évolution ni par l'existence de traitements antérieurs au prélèvement.

- dans les 62 cas où la trame est normale, deux fois plus de prélèvements (41 cas) ont été faits après évolution et traitement, qu'au début ou sans traitement (21 cas).
- dans les 32 cas, où la trame est augmentée, le nombre de biopsies faites avant (14 cas), ou après (18 cas) sont très proches.

6°- La durée d'évolution en fonction des images histologiques, compte-tenu des réserves précédemment formulées en ce qui concerne leur appréciation : aucune différence n'apparaît selon le type de l'infiltrat et selon les modifications de la trame de réticuline.

D' - DEUXIEME GROUPE HISTOLOGIQUE.

L'image histologique de ce groupe est monomorphe et elle coïncide avec un aspect hématologique constant (pancytopénie), ainsi qu'avec une expression clinique homogène (splénomégalie isolée pour 12 malades sur 15).

Les trois cas cliniques différents(l'un avec discrète polyadénopathie, sans splénomégalie, les deux autres sans adéno-splénomégalie) n'ont pas de particularités histologiques vis-à-vis du reste du groupe (voir tableaux XVI, XVII, XVIII).

Infiltration lymphocytaire pure (94 cas)		globulines gamma G normales	" " " " diminuées	" " augmentées	macro globul. gamma M
Topographie de l'infiltration	îlots	29	9	6	18
	diffus	5	12	8	7
Trame de réticuline	normale	22	15	11	13
	augmentée	12	6	3	12

Tableau XV ; A - Confrontation des modifications biologiques avec les aspects histologiques : Infiltrations lymphocytaires pures.

Infiltration lymphocytaire avec réticulose (17 cas)		globulines Gamma G normales	diminuées	augment.	macro-globulines Gamma M
Topographie de l'infiltration	Ilots	3	1	1	0
	Diffus	5	0	7	0
Trame de réticuline	normale	0	0	0	0
	augmentée	8	1	8	0

Tableau XVIII : Infiltration lympho-histiocytaire.

infiltration lympho-histiocytaire (17 cas)		adéno-superf.	adéno. prof. (oo)	rate	foie	adéno. médiast.
Topographie de l'infiltrat	îlots (5)	1	1	3	1	0
	diffus (12	0	3	11	6	0
Trame de réticuline	normale (0)	0	0	0	0	0
	augmentée (17)	1	4	14	7	3

Tableau XVI : Infiltration lympho-histiocytaire
Confrontation des données cliniques avec les aspects histologiques.
(oo) : lymphographie dans 4 cas.

Infiltration lympho-histiocytaire (17)		leucocytose		% lympho. sang		% lympho. moelle		GR et plaquettes	
		+15000	-15000	+45%	- 45 %	+30%	-30 %	Nx	bas
Topographie de l'infiltration	îlots	0	5	3	2	3	2	0	4
	diffus	0	12	11	1	10	2	0	12
Trame de réticuline	normale	0	0	0	0	0	0	0	0
	augmentée	0	17	14	3	13	4	0	16

Tableau XVII : Confrontation hématologique avec les aspects histologiques.
Infiltration lympho-histiocytaire.

Présence de lymphocytes du type "grand lympho" dans sang et moelle	forme splénomégal. pure (13)	forme splé no-gangl.	forme gangl.pure (30)	forme médul.pure (8)
nombre de cas :	6	6	0	0

Tableau XIX : Aspect cytologique spécial dit "à grands lymphocytes".
Nombre de cas où cet aspect existe comparé au nombre de cas globaux, dans chaque variété clinique.
(Examens de cas appartenant au premier groupe histologique : leucémies lymphoïdes chroniques).

IV - INTERPRETATION DIAGNOSTIQUE.

A - PREMIER GROUPE HISTOLOGIQUE : infiltration lymphocytaire pure.

Ce type d'infiltration lymphocytaire médullaire correspond dans la grande majorité des cas au diagnostic de leucémie lymphocytaire chronique.

1°- La leucémie lymphoïde chronique est classiquement assez polymorphe dans ses aspects cliniques et hématologiques (42, 50, 27).

a) Lorsqu'il existe dans le sang une image d'envahissement leucémique lymphocytaire, le diagnostic ne pose pas de problèmes.

Cet envahissement peut-être franchement leucémique, ou "sub-leucémique" (entre 15 000 et 80 000 leucocytes).

Parmi les formes leucémiques rencontrées dans cette étude (42 cas), il existe diverses formes symptômatiques cliniques :

- une forme "typique" ou ganglionnaire commune (34 cas) comportant des adénopathies externes symétriques diffuses aux différents territoires, avec une certaine prépondérance cervicale. Ces ganglions sont le plus souvent accompagnées d'une splénomégalie.
- des formes ganglionnaires localisées à un territoire (forme "mono-ganglionnaire") : il en existe 8 cas dans cette série dont un cas associé à une splénomégalie et des ganglions profonds, et un autre cas associé uniquement à des ganglions profonds décelés par lymphographie).
- un aspect "médullaire pur" (sans rate ni ganglions) un seul cas ; la lymphographie n'a pas été faite dans ce cas.
- des formes cliniquement splénomégaliques pures (5 cas) ; un seul de ces cas a eu une lymphographie, elle était normale.

Quelque soit l'importance de la tuméfaction des organes lymphoïdes, l'envahissement sanguin par les lymphocytes rend le diagnostic de leucémie lymphoïde certain dans ces cas.

.../

b) Lorsque manque dans le sang l'image leucémique, le diagnostic de "leucémie" lymphocytaire chronique, peut néanmoins être retenu (47 cas), mais la valeur d'un tel diagnostic dépend ici du tableau clinique.

- Lorqu'existe une tuméfaction ganglionnaire superficielle diffuse avec ou sans splénomégalie (28 cas), le diagnostic est peu douteux, d'autant que dans ces cas le caractère d'homogénéisation lymphocytaire des ganglions a le plus souvent été vérifié par étude cytologique ou histologique.
- Lorsqu'existe une splénomégalie cliniquement isolée (8 cas) avec infiltration lymphocytaire de la moelle, le diagnostic de leucémie lymphoïde reste probable. Parmi ces 8 cas, 5 ont eu une lymphographie, celle-ci n'a montré que 2 fois des ganglions profonds pathologiques.
- Par contre, le diagnostic de "leucémie" lymphoïde ne sera porté qu'avec beaucoup plus de réserve lorsque le tableau clinique est celui :

. d'une tuméfaction mono-ganglionnaire (7 cas dont 4 avec splénomégalie). Le diagnostic a cependant été retenu dans ces 7 cas parce qu'en dehors de la biopsie médullaire d'autres examens (lymphographie, ponction ou biopsie ganglionnaire, ponction splénique), ont montré une diffusion de l'atteinte lymphoïde.

. le diagnostic doit plus encore être réservé pour les formes médullaires pures, où seule la métaplasie lymphoïde de la moelle fait discuter ce diagnostic de "leucémie" lymphocytaire. La lymphographie, absente dans ces 4 cas, aurait peut-être été l'examen qui aurait rendu un pareil diagnostic plus assuré.

2°- C'est en effet dans ces deux dernières rubriques cliniques : "formes mono-ganglionnaires" et "médullaires pures", sans image sanguine leucémique que sont trouvées les rares cas d'infiltration lymphocytaires de la moelle répondant à des affections autres que la leucémie lympho-

.../

cytaire chronique (5 cas).

- Parmi les affections mono-ganglionnaires :
  - un cas de tuberculose ganglionnaire histologiquement prouvé. Sa biopsie médullaire montrait des nodules lymphoïdes dans une moelle pauvre en éléments myéloïdes.
  - un cas de maladie de Hodgkin démontré histologiquement sur un ganglion 4 ans auparavant. Ce malade avait des adénopathies superficielles localisées et des ganglions profonds à la lymphographie. Dans sa moelle osseuse existaient des nodules lymphocytaires au sein d'une moelle normale par ailleurs.
- Parmi les malades n'ayant ni adénopathies, ni grosse rate (3 cas) :
  - L'un d'eux avait subi 6 mois auparavant l'ablation d'un épithélioma baso-cellulaire. Dans sa biopsie était présent un nodule lymphoïde à centre clair (le seul de cette série), au sein d'une moelle pauvre.
  - Les deux autres malades avaient eu leur biopsie médullaire dans les suites proches d'une agranulocytose au Pyramidon (dans un de ces cas l'infiltration lymphocytaire était diffuse mais peu dense, dans l'autre, l'infiltrat était en îlots, mais dans les deux cas, les éléments myéloïdes étaient conservés).

3° - Le cas particulier des macro-globulinémies (maladie de WALDENSTRÖM).

Les cas précédemment considérés comme leucémie lymphoïde comportaient les malades ayant une maladie de Waldenström. Si on les envisage séparément, on constate :

a) une répartition clinique et hématologique, sensiblement identique au reste des cas du premier type histologique.

b) des particularités histologiques par contre :
   - trame un peu plus souvent augmentée que pour l'ensemble.
   - existence beaucoup plus fréquente que pour l'ensemble d'une plasmocytose reconnue histologiquement.

Au terme de cette confrontation diagnostique dans le cadre des infiltrations lymphocytaires pures de la moelle, on peut remarquer que cette image histologique, à peu d'exceptions près, concerne des

leucémies lymphoïdes chroniques ou des maladies de Waldenstrom.

En dehors de la plasmocytose et de la trame, peut-être plus augmentées, des cas de Waldenström, la répartition des critères histologiques les plus importants (topographie de l'infiltrat, trame réticulinique) semble ne pas avoir de signification particulière, notamment diagnostique, ou pronostique.

B - DEUXIEME GROUPE HISTOLOGIQUE : infiltration lympho-histiocytaire avec augmentation nette et constante de la trame de réticuline.

Le tableau clinique est celui d'une pancytopénie avec dans presque tous les cas une grosse rate isolée.

L'aspect cytologique de la moelle sur étalement est dominé par la pauvreté myéloïde et le chiffre élevé en pourcentage des cellules lymphoïdes.

L'intérêt de l'aspect histologique de la moelle réside en son opposition aux infiltrats lymphoïdes purs des leucémies lymphocytaires et de la maladie de Waldenström.

La position nosologique exacte de ce syndrôme est délicate à fixe et elle sera discutée ultérieurement à la lumière des données de la littérature.

DISCUSSION

I - LES INFILTRATIONS LYMPHOCYTAIRES PURES, premier des deux groupes individualisés pour cette étude, comportait le plus grand nombre de cas (94 sur un total de 111 biopsies).

A - La valeur diagnostique d'une telle infiltration lymphocytaire de la moelle, est grande. Elle permet, à quelques réserves près, d'affirmer que l'on est en présence d'une hémopathie lymphoïde du type de la leucémie lymphocytaire chronique.

Ceci est totalement vrai en ce qui concerne :

- tous les cas ayant une image sanguine leucémique,
- tous les cas sans image sanguine de leucémie, mais ayant cliniquement une tuméfaction diffuse des organes lymphoïdes : polyadénopathie avec ou sans splénomégalie ou bien splénomégalie (isolée ou accompagnée de ganglions localisés ou profonds).

Par contre, dans les cas plus rares où cette infiltration lymphocytaire médullaire accompagne une image sanguine non leucémique et un tableau clinique ne comportant qu'un ganglion isolé ou ni ganglion, ni rate, la valeur diagnostique de la lymphocytose médullaire est beaucoup plus incertaine.

Dans ces derniers cas, elle a pu correspondre dans cette étude (5 fois sur 94), aux diagnostics par ailleurs portés de tuberculose ganglionnaire, maladie de Hodgkin, agranulocytose, antécédent de cancer ; dans tous ces cas, l'infiltration était le plus souvent en îlots envahissant partiellement la moelle.

La présence d'îlots lymphocytaires dans la moelle de ces diverses affections est un fait anciennement connu (18). Il est d'ailleurs classiquement admis que -même chez l'adulte- la moelle osseuse peut renfermer des îlots lymphoïdes à l'état normal (18, 38).

L'interprétation diagnostique d'une lymphocytose médullaire devra donc est prudente surtout s'il s'agit d'une lymphocytose partielle. Une telle constatation ne prendra toute sa valeur diagnostique qu'à la lumière des faits cliniques et hématologiques.

B - L'intérêt des différents critères anatomo-pathologiques d'étude de l'infiltrat lymphocytaire.

1°- La topographie de l'infiltrat lymphocytaire, diffus ou en îlots,

.../

semble ne traduire que le degré de l'envahissement lymphocytaire médullaire.

Cette notion est classique dans la leucémie lymphocytaire chronique (18, 22) et il faut bien dire que l'aspect en îlots n'est souvent que l'image de renforcement par plages de l'infiltration diffuse. Le caractère "nodulaire" de l'infiltration lymphocytaire ne devra pas être un argument pour parler de lymphosarcome localisé à la moelle osseuse, si ce sont bien des lymphocytes matures que l'on constate (20), et s'il manque le caractère d'immaturité cellulaire, et d'atypies cellulaires nécessairespour faire le diagnostic de lymphosarcome. Le lymphosarcome est en effet un "lymphoblasto"sarcome, et si on a pu parler de "lymphocyto"-sarcome, son image histologique se confond avec celle de la leucémie lymphocytaire, et son diagnostic ne saurait donc être que clinique, lié à son caractère localisé. La réalité et la fréquence d'un tel lymphocyto-sarcome sont discutées (29, 20) ; l'idée que l'on s'en fait dépend sans doute du nombre d'explorations que l'on exige pour affirmer la non diffusion (2). Cette distinction basée sur le type cellulaire, n'est pas toujours fait, et des lymphosarcomes sont réunis à des formes normo-leucocytaires de leucémies lymphocytaires, dans des études récentes, du seul fait du caractère "lymphoïde" et non leucémique (12, 17 bis, 41). Le type cellulaire de la prolifération nous paraît un meilleur critère de classement que sa diffusion.

L'apport de la biopsie médullaire pour la solution de ce problème est double :

- dans la recherche d'une diffusion de la prolifération lymphocytaire, elle a l'avantage sur la ponction sternale d'attirer l'attention sur quelques cas que ce dernier examen aurait eu de la peine à bien juger (pourcentage lymphocytaire sur étalement inférieur à 30 p. 100),
- mais surtout, la biopsie médullaire montre que le caractère leucémique ou non, n'influe pas sur l'aspect histologique médullaire ; ceci est un argument de plus en faveur de l'iden-

.../

tité du "lymphocyto"sarcome et de la leucémie lymphocytaire chronique.

2°- La trame réticulinique médullaire.

Elle n'est jamais augmentée au sein de l'infiltration lymphocytaire de la leucémie lymphoïde chronique de l'avis d'un certain nombre d'auteurs (12, 48). Elle peut-être augmentée dans un certain nombre de cas de cette affection selon d'autres auteurs (18, 22).

Nous avons trouvé une trame réticulinique augmentée avec une certaine fréquence dans des affections où nous avons admis le diagnostic de leucémie lymphocytaire chronique, aussi bien et en même proportion, dans ses formes typiques qu'atypiques cliniques et hématologiques.

Nous avons constaté que ces modifications ne semblaient correspondre à aucune particularité clinique, hématologique ou évolutive (thérapeutique en particulier).

Une seule particularité est toutefois à signaler : le cas des macroglobulinémies. Nousavons noté que dans ces cas, la trame réticulinique, était augmentée avec une fréquence plus grande que pour le reste du groupe ; mais ceci n'a pas dans notre série la netteté qui est parfois signalée dans la littérature (51, 19). Toutefois, certains auteurs ne trouvent pas fréquemment d'augmentation de la trame dans la moelle des maladies de Waldenström (53).

Les discordances d'opinion sur l'état de la moelle dans la leucémie lymphocytaire, en ce qui concerne la trame, dépend peut-être de la façon dont sont sélectionnés les cas. WAITZ et coll. (48), individualisent, du fait de l'augmentation de la trame au sein d'une moelle lymphocytaire, une entitée particulière, la myélosclérose lymphoïde. Dans les deux cas ainsi présentés, nous aurions dit selon notre classification : leucémie lymphocytaire chronique avec augmentation de la trame réticulinique. Cette particularité d'avoir une densification de la trame, apparente bon nombre de nos cas à ceux de WAITZ ; mais cette particularité anatomique, pour notable qu'elle soit, semblant accompagner des tableaux banaux de leucémie lymphocytaire, nous n'en faisons

.../

pas une entitée différente.

3°- La plasmocytose lorsqu'elle est notée sur coupe, est un des meilleurs arguments diagnostiques pour le diagnostic de maladie de Waldenström.

C - L'analyse critique, en ce qui concerne ce premier groupe histologique impose les remarques suivantes :

- Le choix du matériel :

Ce travail a été rétrospectif, et le matériel utilisé -les biopsies médullaires- lors de leur pratique n'ont pas été faites d'une façon systématique en vue d'un travail sur les hémopathies lymphoïdes. On peut même penser que lors de son prélèvement, ce matériel a été orienté par des soucis d'ordre diagnostique : il existe certainement dans ce matériel histologique un fort lot de cas qui avaient posé des "problèmes diagnostiques". Le pourcentage de formes atypiques de leucémies lymphoïdes atypiques est sans doute pour ceci artificiellement exagéré ; la présente étude ne saura donc prétendre donner une idée juste de pourcentages respectifs des formes typiques et atypiques.

- L'exclusion à priori de certaines biopsies :

Les biopsies faites dans les aplasies qui montrent des moelles vides, ont toujours quelques lymphocytes et quelques plasmocytes épars ; ces images très pauvres en cellules n'ont pas été considérées comme infiltration lymphoïde de moelle.

- le nombre de lymphographies, quoique notable, n'est pas très important car bon nombre de cas sont relativement anciens. Les données concernant les ganglions profonds sont à interpréter en conséquence.

- L'étude indépendante et non concertée des faits anatomiques d'une part, et cliniques d'autre part, doit en principe nous avoir mis à l'abri d'interprétations préconçues. L'étude analytique des faits enfin, en dehors de tous les embarrassants problèmes de nosologie, nous a sans doute évité d'être influencés par la terminologie même.

La validité de cette étude ne doit donc plus dépendre que de l'incertitude habituelle d'interprétation des faits cliniques (taille de la rate, des ganglions, etc...), de la validité des examens hématologiques, des techniques histologiques et de l'interprétation histologique.

II - LES INFILTRATS LYMPHOCYTAIRES ET LYMPHO-HISTIOCYTAIRES AVEC AUGMENTATION DE LA TRAME RETICULINIQUE.

Ce deuxième groupe histologique, individualisé pour cette étude comporte 17 cas sur les 111 biopsies. A une population lymphocytaire variable s'ajoute une image prédominante d'hyperplasie de cellules histiocytaires(et réticulaires) qui forment des plages plus ou moins homogènes selon le degré de disparition des éléments myéloïdes.

A - Quel est l'intérêt diagnostic et nosologique de cet aspect histologique de la moelle ?

La première constatation à rappeler est la suivante : à cet aspect histologique de la moelle correspond un tableau clinique et hématologique remarquablement homogène : pancytopénie avec forte splénomégalie dans presque tous les cas, s'opposant ainsi aux aspects cliniques et hématologiques très polymorphes des leucémies lymphoïdes chroniques.

Un syndrôme particulier peut donc bien être individualisé : pancytopénie avec splénomégalie et infiltration lympho-histiocytaire avec forte augmentation de la trame sur l'étude histologique de la moelle.

B - Cette individualisation trouve son intérêt pratique dans les problèmes diagnostiques avec certaines "formes cliniques" rares de la leucémie lymphocytaire chronique : formes splénomégaliques pures et non leucémiques. Dans les deux éventualités, en effet, l'aspect clinique est semblable (grosse rate sans image leucémique) et peut prêter à confusion.

Avant la biopsie médullaire, les arguments diagnostiques sont fragiles :

- dans les infiltrations lympho-histiocytaires, l'étude cytologique de la moelle par ponction montre un fort pourcentage lymphocytaire, constatation qui ne fait qu'accentuer la possibilité de confusion. Ce pourcentage lymphocytaire, en effet, qui dans ces cas reste secondaire sur coupe, est l'image anormale la plus évidente sur les étalements. Ceci paraît être imputable à trois ordres de faits :

  1°- la pauvreté myéloïde de ces moelles,

  2°- l'existence d'une augmentation très marquée de la trame médullaire, fait qui, on le sait (46), empêche volontiers la mobilisation des

.../

éléments fixes ou de grande taille lors de l'aspiration par ponction osseuse.

3°- la fragilité sur les étalements de ces mêmes éléments fixes, que l'on a arraché par aspiration, rend leur interprétation cytologique hésitante.

Ceci explique bien que ce soit le pourcentage lymphocytaire élevé qui soit la constatation habituelle la plus marquante. La pauvreté médullaire ne peut pas en cytologie être appréciée avec suffisamment d'exactitude, pour suffir à coup sûr, à faire la différence avec les moelles de certaines leucémies lymphocytaires.

- Nous avons vu qu'en dehors du myélogramme, le splénogramme, révèlait peut-être une valeur diagnostique plus grande, mais là encore, l'interprétation est délicate.

En effet, si dans tous les splénogrammes des malades du deuxième groupe, il existe une très nette infiltration par des cellules d'aspect histiocytaire, nous avons vu qu'une image proche avait été notée sur le splénogramme de quelques malades du deuxième groupe, histologique.

On sait classiquement que certaines leucémies lymphocytaires chroniques ont une cytologie particulière, (16, 17, 1, 42, 28) : cellules mûres à cytoplasme très étendu, les faisant ressembler à des histiocytes libres, mais cellules habituellement interprétées comme une variété spéciale de grands lymphocytes, parfois qualifiés de "grands mononucléaires" (9), ou de "splénocytes" (42).

Deux faits accentuent la difficultée :

. Ces leucémies lymphocytaires chroniques a grands lymphocytes sont le plus souvent des formes splénomégaliques (d'où ce terme ancien de splénocyte) (voir tableau XIX).

. dans la rate, ces cellules manifestent peut-être plus qu'ailleurs leurs tendances à prendre un aspect histiocytaire.

Après le splénogramme, le diagnostic peut donc demeurer hésitant.

- La pancytopénie, constante dans les cas du deuxième groupe histologique, est un bon argument diagnostic, car cette constatation est rare au début d'une leucémie lymphocytaire ; cependant, un tel argument de simple orientation ne saurait évidemment suffir.

.../

- Du vivant du malade, la biopsie médullaire reste donc le seul examen permettant d'assurer formement le diagnostic d'infiltration lympho-histiocytaire de la moelle.

La comparaison entre les deux groupes histologiques montre en outre :

. un âge moyen un peu différent, sujets plus jeunes dans le deuxième groupe,

. une même prédominance des cas masculins,

. des délais de survie un peu plus courts dans le deuxième groupe.

C - La nosilie nosologique de ces atteintes lympho-histiocytaires de la moelle avec densification importante de la trame.

Le matériel dont nous disposons dans ce groupe est malheureusement assez incomplet : l'absence d'autopsie laisse prévoir qu'aucune conclusion ferme ne pourra être donnée : il nous manque l'étude anatomo-pathologique de la rate, des ganglions, du foie.

1°- On devra surtout grâce aux éléments connus (histologie de la moelle, cytologie de la rate), essayer d'éliminer un certain nombre d'affections pouvant se présenter sous l'aspect clinique d'une grosse rate avec pancytopénie.

a) Les localisations à la moelle osseuse d'autres hémopathies bien classées peuvent-être éliminées :

- localisation ostéo-médullaire de sarcomes lymphoïdes (lymphosarcome, réticulosarcome).

. L'aspect histologique de leurs localisations médullaires est différent : immaturité et dystrophie cellulaire plus ou moins importante, en plages assez homogènes désorganisant la moelle.

. La ponction splénique, dans aucun des 13 examens pratiqués n'a montré d'éléments évocateurs du diagnostic de lymphosarcome ou de réticulosarcome.

- Parmi les affections donnant une myélo-fibrose :

. La splénomégalie myéloïde peut aisément être éliminée : sur la métaplasie myéloïde de la rate, la fibrose mutilante de la moelle à laquelle s'associent à des

.../

degrés variables les témoins de l'hyperplasie myéloïde, en particulier les mégacaryocytes (I., 25).

. La fibrose médullaire de certaines métastases d'épithéliome est très différente.

. L'aspect des localisations ostéo-médullaire de la maladie de Hodgkin est très différente aussi.

b) L'exclusion de grosses rates d'affections non malignes, n'est toujours pas évidente :

- Les grosses rates de parasitoses chroniques, en particulier du Kala-Azar, du Paludisme, des Bilharzioses, peuvent s'associer à une pancytopénie (14, 26).

Contre ces diagnostics dans nos cas plaident : l'absence de tout argument d'anamnèse en ce sens, l'absence de tout signe positif de ces affections lorsqu'ils ont été recherchés (il n'a jamais été vu de Leishmanies sur les splénogrammes).

En outre, la moelle osseuse dans ces affections est plutôt le siège d'une hyperplasie, particulièrement érythroblastique. Un "hypersplénisme" étant donné comme explication à la pancytopénie dans ces cas.

- les splénomégalies qui accompagnent des affections hépatiques posent effectivement un problème (cirrhoses, grosses rates des hypertensions portales), car le foie était assez fréquemment gros chez nos malades (7 cas sur 17), et d'autre part, une augmentation des gamma-globulines était fréquemment notée. Cependant aucun de ces malades n'avait de tableau évident de cirrhose hépatique. (rappelons qu'aucune biopsie de foie n'a été faite en raison de la thrombopénie constante).

2°- S'il ne s'agit pas de l'une des précédentes affections, à quel cadre décrit peut-on rattacher ces cas :

Il existe dans la littérature des publications concernant la position nosologique des atteintes lympho-histiocytaires (et réticulaires) de la moelle avec augmentation de la trame.

.../

Ces descriptions correspondent très certainement à ce que nous avons observé (33, 44, 45, 46, 47, 7, 8, 10, 5). Cependant c'est sous des dénominations très diverses qu'elles doivent être recherchées, et rarement semble-t-il, elles n'ont été groupées sous un syndrôme cohérent comme celui que nous avons observé. Ceci est dû au fait que les cas antérieurement publiés l'aient été dans des cadres nosologiques tels ceux de : réticuloses (33), réticulose histiocytaires (7, 8), réticulo-endothélioses (5), myéloscléroses (47), aplasies (10, 46, 47).

L'inconvénient de ces cadres (particulièrement de ceux de réticuloses) est de grouper dans de mêmes publications des affections cliniquement et anatomiquement très diverses (33, 8, 5), ce groupement étant réalisé en fonction d'une idée physio-pathologique commune concernant le système réticulo-endothélial.

En l'absence de toute notion étiologique, un tel regroupement paraît prématuré.

En dehors de ces réserves, il faut souligner que les cas décrits dans ces études sous forme de réticuloses chroniques à forme splénique ou hépato-splénique prédominante, correspond parfaitement à l'image du syndrôme que nous avons observé : (33).

Pancytopénie avec volumineuse splénomégalie, moelle pauvre en cellules à la ponction et siège d'une prolifération prédominante de type réticulaire -ou histiocytaire- lorsqu'une étude histologique de la moelle a été faite.

WAITZ a comme nous, remarqué l'association d'une certaine métaplasie lymphoïde (45, 46) ; il a très justement insisté dès 1955 sur le grand intérêt de l'examen histologique de la moelle par biopsie pour différencier ces états de "myélophtisies à réaction lymphoïde" des formes sub-leucémiques des leucémies lymphocytaires (45). Il nous semble au regard de ses observations que les cas plus récemment publiés sous le vocable de "myélosclérose à forme lymphoïde" (48), concerne un autre problème envisagé précédemment.

Des adénopathies profondes ont été retrouvées lors des autopsies (33).

.../

3°- L'intérêt qu'il y a à individualiser ces cas paraît déborder celui de la simple constatation anatomique par les conséquences thérapeutiques qu'elle impose certainement. Ce travail étant purement rétrospectif, il ne peut rien apporter d'utilisable à ce propos.

4°- L'assez grande fréquence de cette affection dans notre série (17 cas pour 111 biopsies comportant une infiltration lymphocytaire) est certainement lié à la pratique de la biopsie médullaire. Celle-ci prend ici un véritable intérêt diagnostic. Avec une simple étude cytologique, nombre de ces cas auraient certainement été classés comme l leucémie lymphoïde atypique, aplasie à grosse rate, "hypersplénisme", grosse rate "primitive".

CONCLUSION

Nous avons regroupé 111 biopsies médullaires, comportant une infiltration lymphocytaire, lors d'une révision de près de 1 000 biopsies de moelle.

Cette série correspond à des prélèvements faits chez des adultes uniquement.

Les renseignements cliniques et hématologiques correspondant, ont été parallèlement étudiés, dans le but de rechercher la signification diagnostique de cette lymphocytose.

Nous avons pu ainsi séparer deux groupes anatomopathologiques distincts :

- d'une part, une prolifération lymphocytaire pure,
- d'autre part, une prolifération histiocytaire (et réticulaire) associée à un infiltrat lymphocytaire.

I - LE PREMIER GROUPE : (infiltrat lymphocytaire pur)

Il réunit 94 prélèvements biopsiques correspondant à 83 malades.

1) Une attention particulière a été portée à la répartition et à la signification de 3 caractères anatomiques de ce type d'infiltrat :
   - la topographie de l'infiltrat lymphoïde (diffus ou en îlots)
   - les modifications de la trame réticulinique de la moelle,
   - l'existence éventuelle d'une plasmocytose.
2) Ce groupe anatomique répond aux diagnostics cliniques suivants :
   - 63 leucémies lymphocytaires chroniques dans leurs diverses variétés cliniques et hématologiques,
   - 26 macroglobulinémies,
   - 5 infiltrats lymphoïdes constatés dans des affections variées (maladie de Hodgkin, tuberculose ganglionnaire, antécédent de cancer, agranulocytose en réparation).
3) Les confrontations anatomo-cliniques nous ont permis les constatations suivantes :
   - le caractère diffus ou en îlots localisés de l'infiltrat lymphocytaire médullaire ne paraît pas avoir de signification diagnostique ni évolutive particulière dans les leucémies lymphocytaires chroniques, ni dans la maladie de Waldenström. Des différents aspects topographiques

.../

de l'infiltrat semblent ne traduire que l'importance plus ou moins grande de l'envahissement médullaire par les lymphocytes.

Par contre, les quelques cas prélevés en dehors des hémopathies lymphoïdes ont toujours un infiltrat partiel, habituellement sous forme de petits nodules.

- La trame réticulinique médullaire :
  - Dans la leucémie lymphocytaire chronique, elle est normale le plus souvent, mais elle peut néanmoins être densifiée dans un nombre non négligeable de cas.
  - Dans les macroglobulinémies, la trame qui peut également être normale, est cependant plus souvent densifiée que dans les leucémies lymphoïdes chroniques.
- Une plasmocytose est de constatation beaucoup plus fréquente au sein des infiltrations lymphocytaires qui accompagnent les macroglobulinémies.

Les constatations les plus importantes dans ces premiers groupes sont :

- La similitude des lésions anatomiques médullaires dans les formes leucémiques, sub-leucémiques et aleucémiques des "leucémies" lymphoïdes chroniques. Les différentes formes cliniques, ganglionnaires pures, splénoganglionnaires, spléniques ou médullaires pures ont également dans leur ensemble un aspect histologique de la moelle identique.
- Les différences morphologiques entre les moelles des macroglobulinémies et celles des leucémies lymphocytaires manquent de spécificité et de constance. La plasmocytose est peut-être un élément plus fidèle que la densification de la trame pour différencier ces affections. La conjonction de ces deux particularités au sein de l'infiltrat lymphoïde peut-être considérée comme un élément d'orientation mais non de certitude diagnostique.
- En dehors du cadre des hémopathies lymphoïdes caractérisées, la présence d'infiltrats lymphocytaires médullaires est possible.

.../

II - Dans le DEUXIEME GROUPE HISTOLOGIQUE, une prolifération histiocytaire (et réticulaire) avec densification constante de la trame médullaire, s'associe à une infiltration lymphocytaire de la moelle.

Cette image est trouvée sur 17 prélèvements provenant de 15 malades.

Une telle lésion médullaire correspond presque toujours à un syndrôme clinique et hématologique précis : pancytopénie avec splénomégalie isolée.

L'infiltration lympho-histiocytaire de la moelle reconnue sur coupe permet de distinguer cette affection de certaines formes aleucémiques de leucémies lymphocytaires chroniques. En effet, les examens cytologiques de la moelle et de la rate ne permettent pas toujours de faire cette distinction.

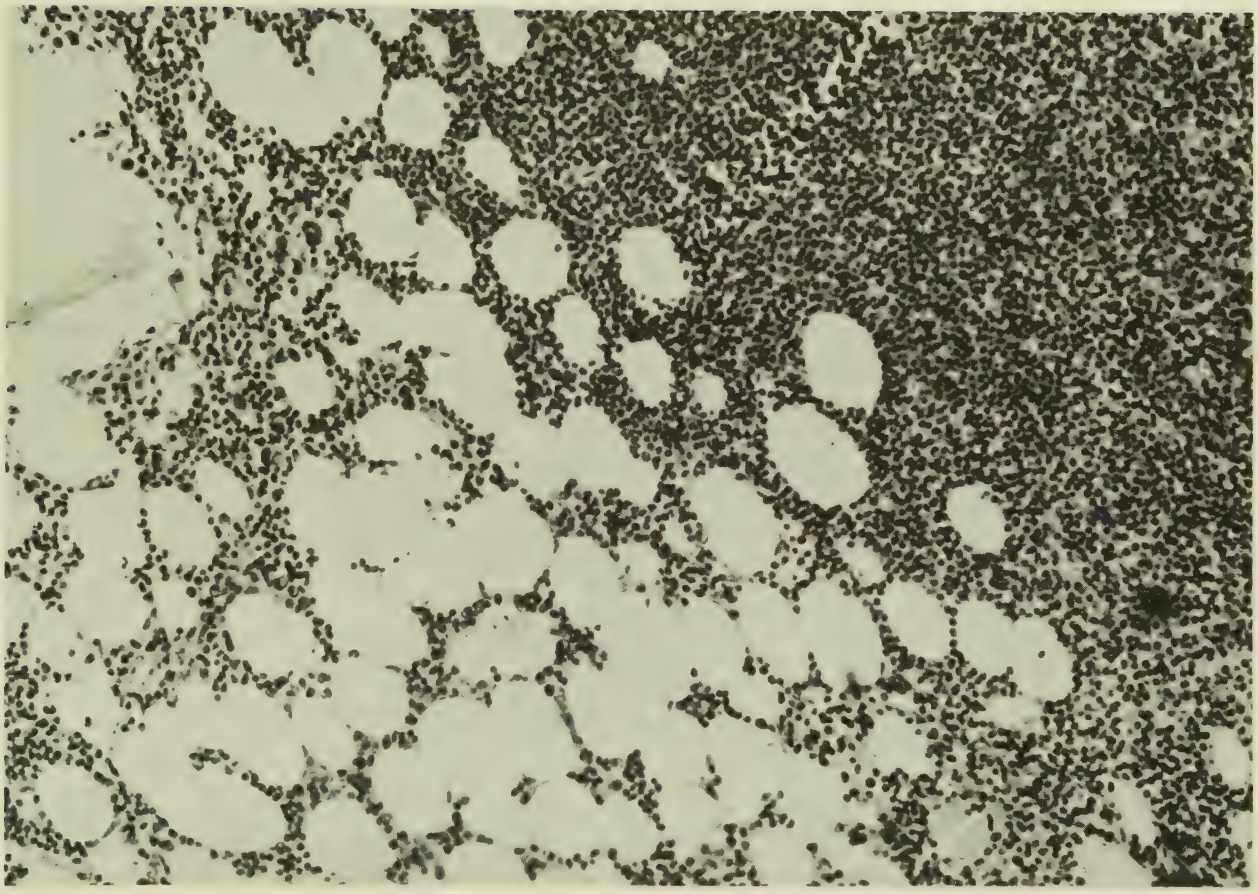
Les conséquences de l'aplasie myéloïde : anémie et thrombopénie, existent toujours dès les premiers examens.

Ce syndrôme anatomo-clinique paraît avoir une individualité : il est différent des formes aleucémiques de la leucémie lymphoïde chronique, des lymphosarcomes, des réticulosarcomes. Aucune cause infectieuse ni parasitaire ne lui est retrouvée.

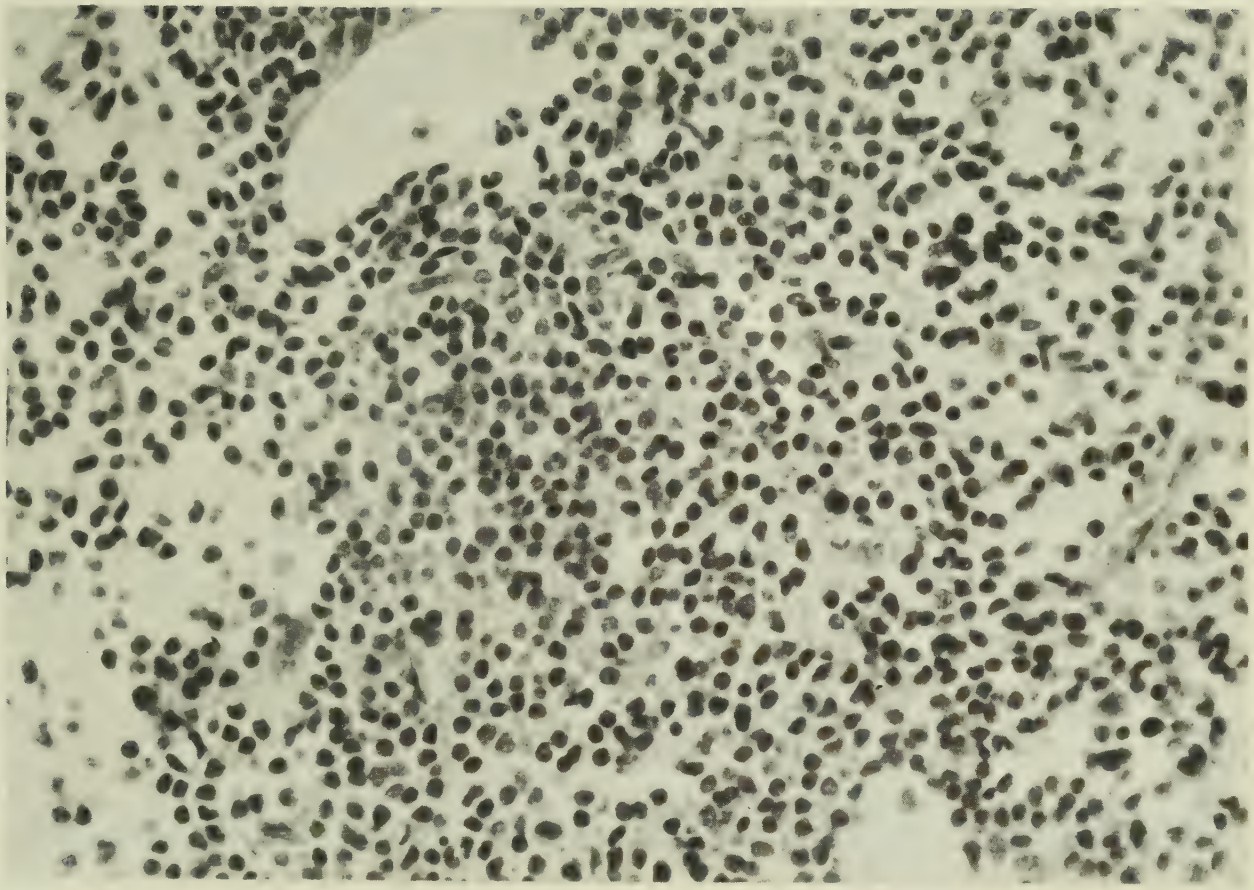
Des observations comparables sont mentionnées dans la littérature sous diverses dénominations, insistant tantôt sur l'importance de l'aplasie myéloïde, tantôt sur la sclérose médullaire ou encore sur la prolifération des cellules de type réticulaire.

Nous avons plus particulièrement insisté dans notre étude sur l'importance de l'infiltration lymphocytaire associée à ces proliférations histiocytaires (et réticulaires) de la moelle.

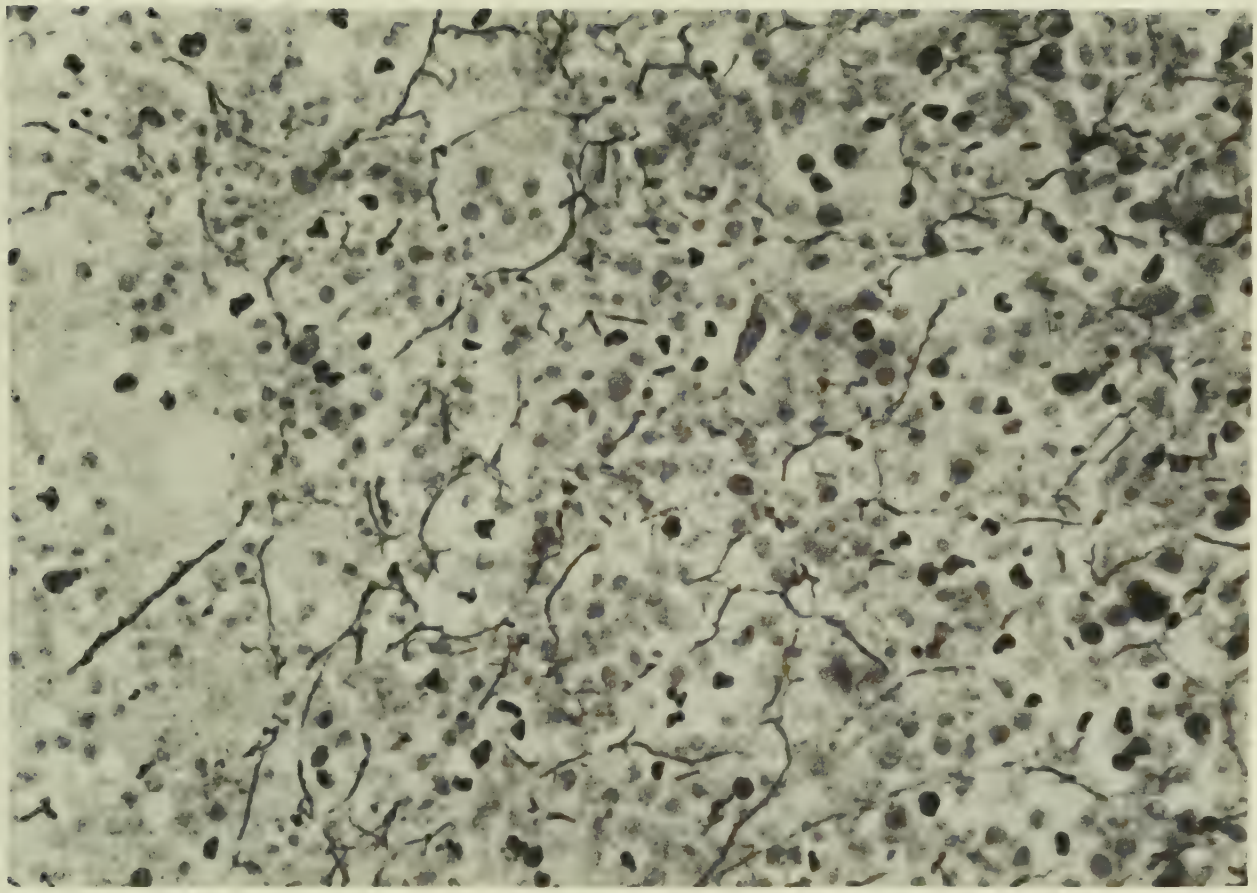
ooo



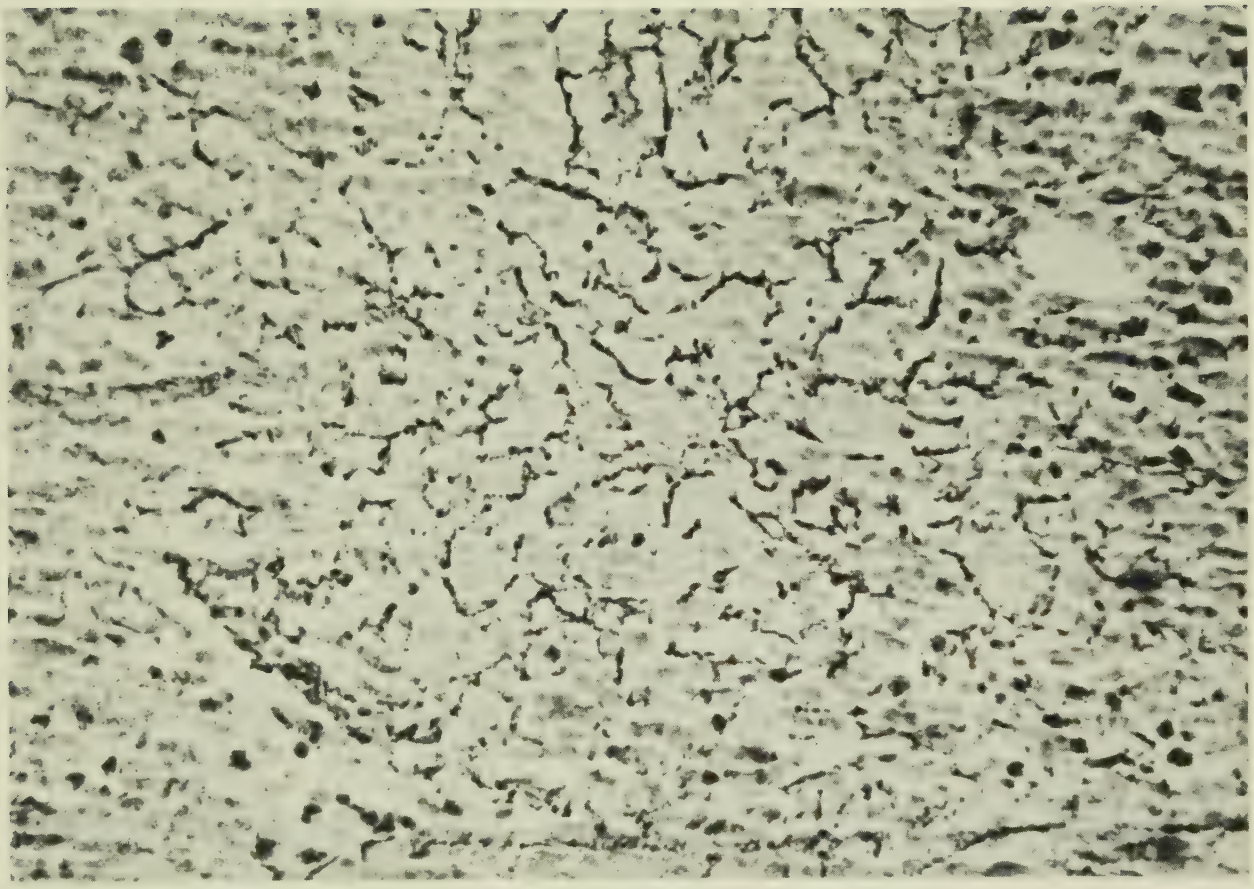
1 - Infiltration lymphocytaire pure de la moëlle : topographie nodulaire de l'infiltrat ; uniformisation partielle de la moëlle par des petites cellules rondes ; conservation de la structure polymorphe normale en dehors des nodules. Coloration, hématéine, éosine, safran.



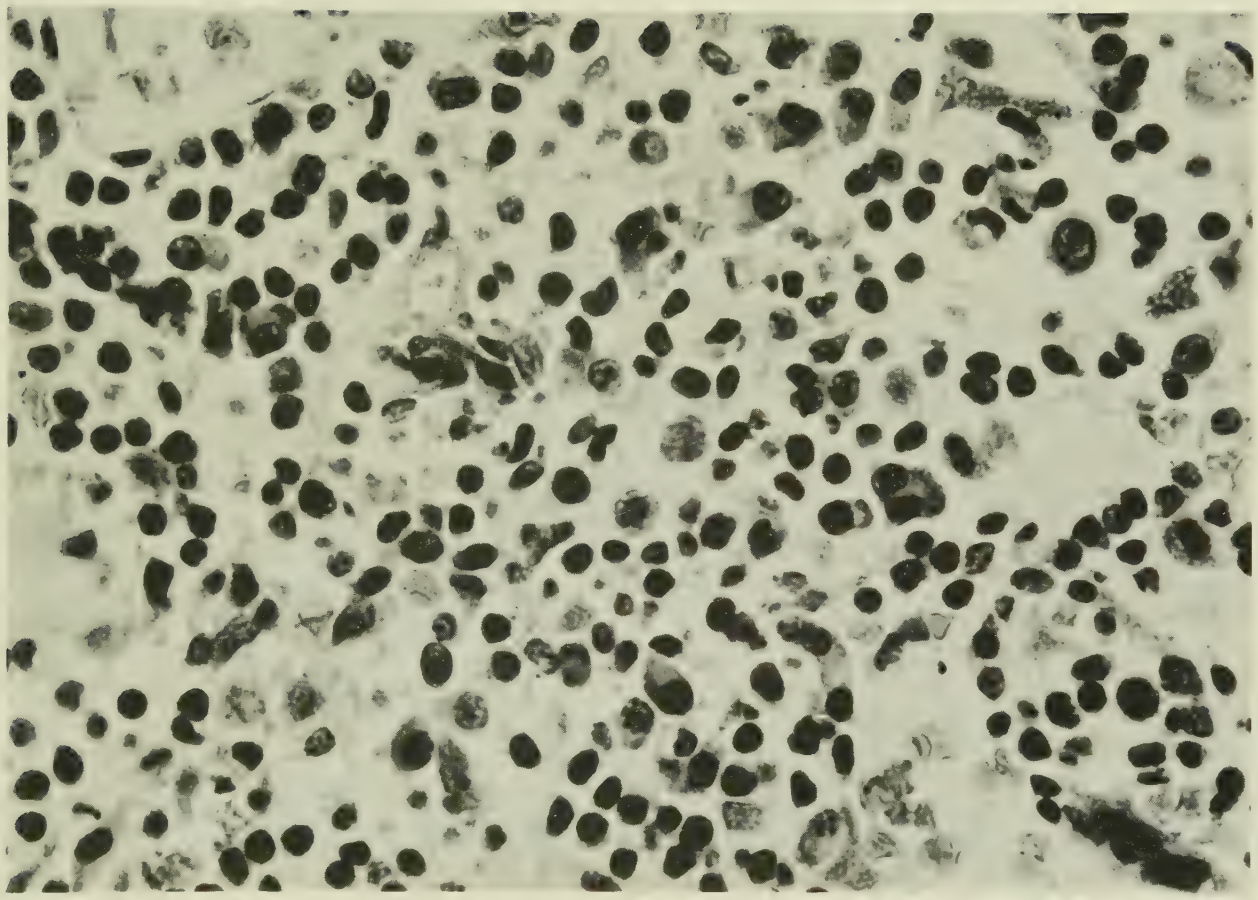
2 - Infiltration lymphocytaire pure de la moëlle.
Nappe homogène de petits lymphocytes effaçant la structure médullaire normale. Coloration hématéine, éosine, safran.



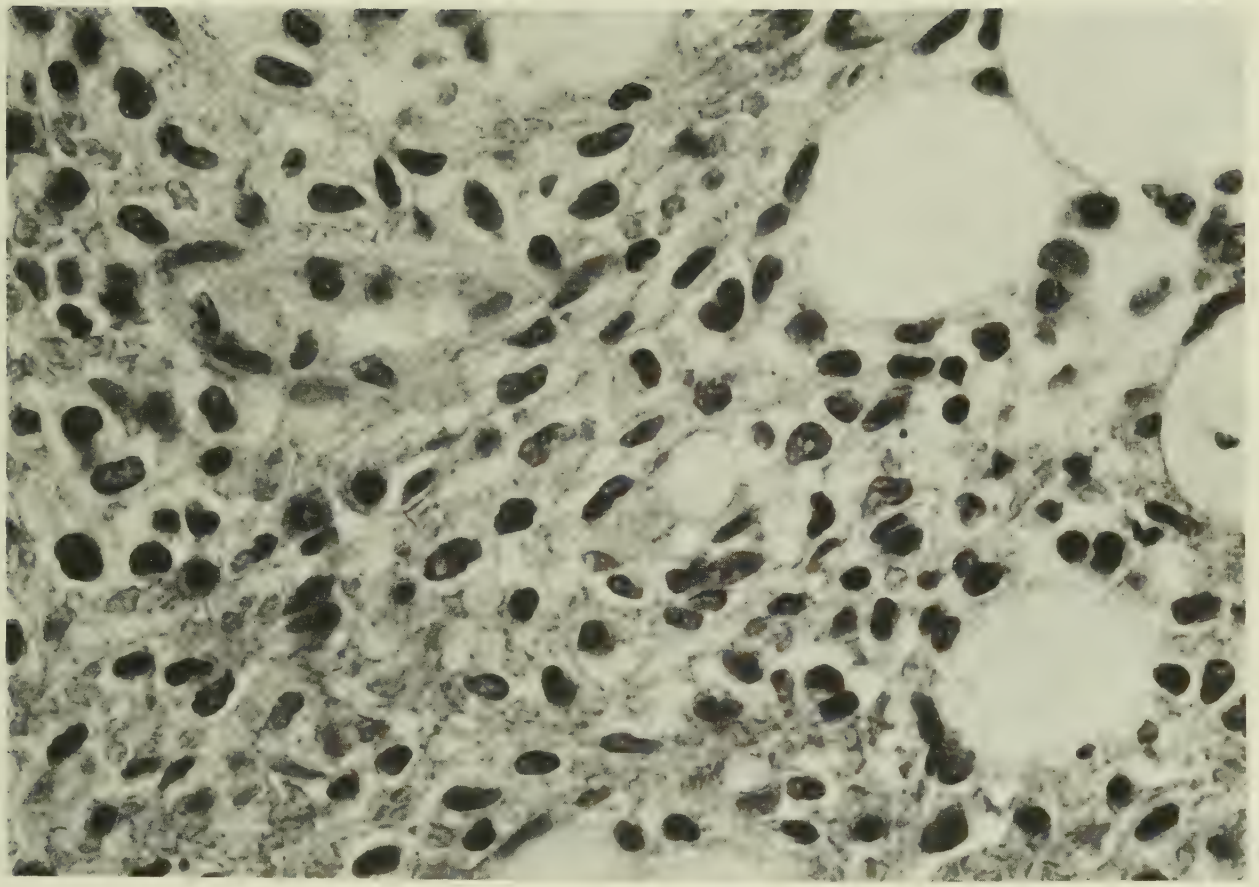
3 - Infiltration lymphocytaire de la moëlle. Traine réticulinique médullaire.
Augmentée + au sein d'un infiltrat lymphocytaire. Coloration de Foot.



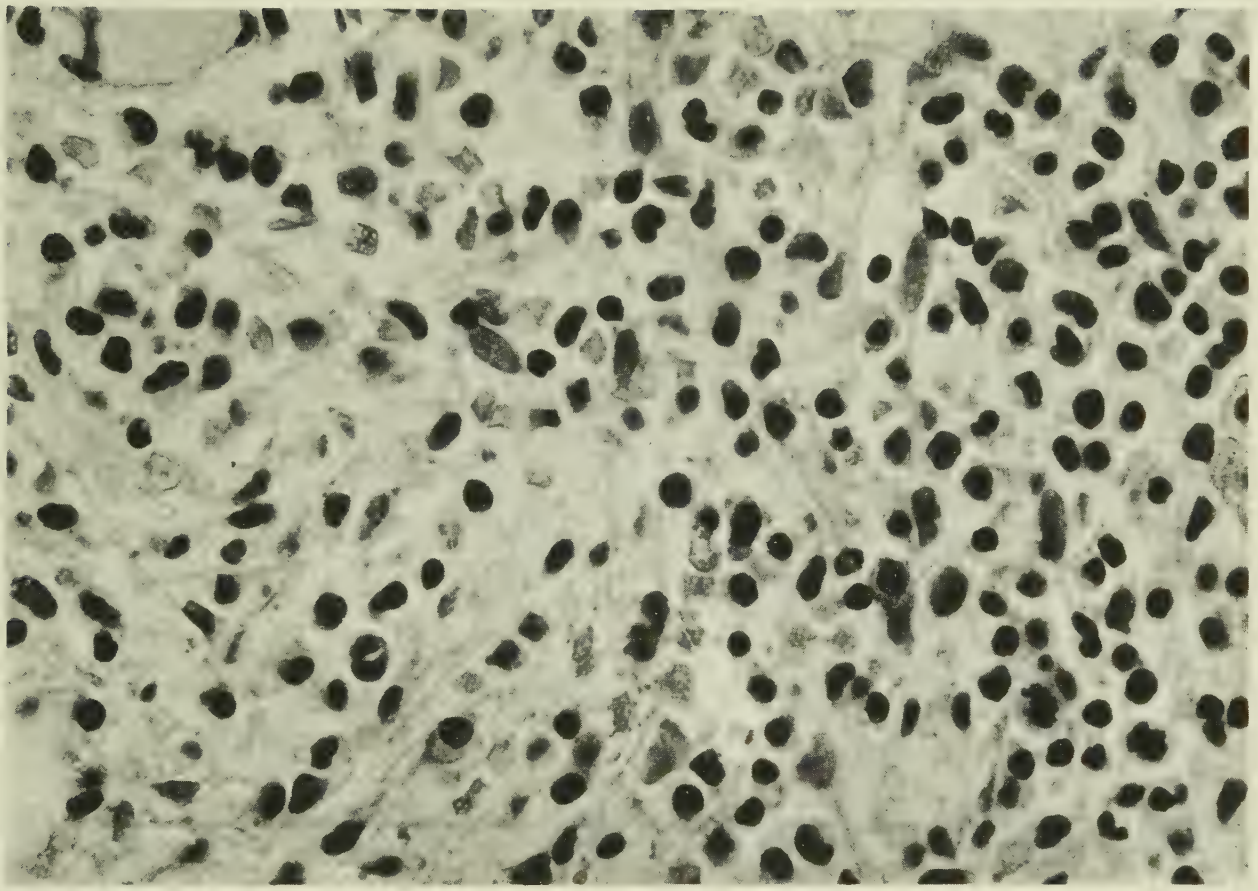
4 - Infiltration lymphocytaire de la moëlle. Trame réticulinique médullaire.
Coloration de Foot. Augmentée ++ au sein d'un infiltrat lymphocytaire.



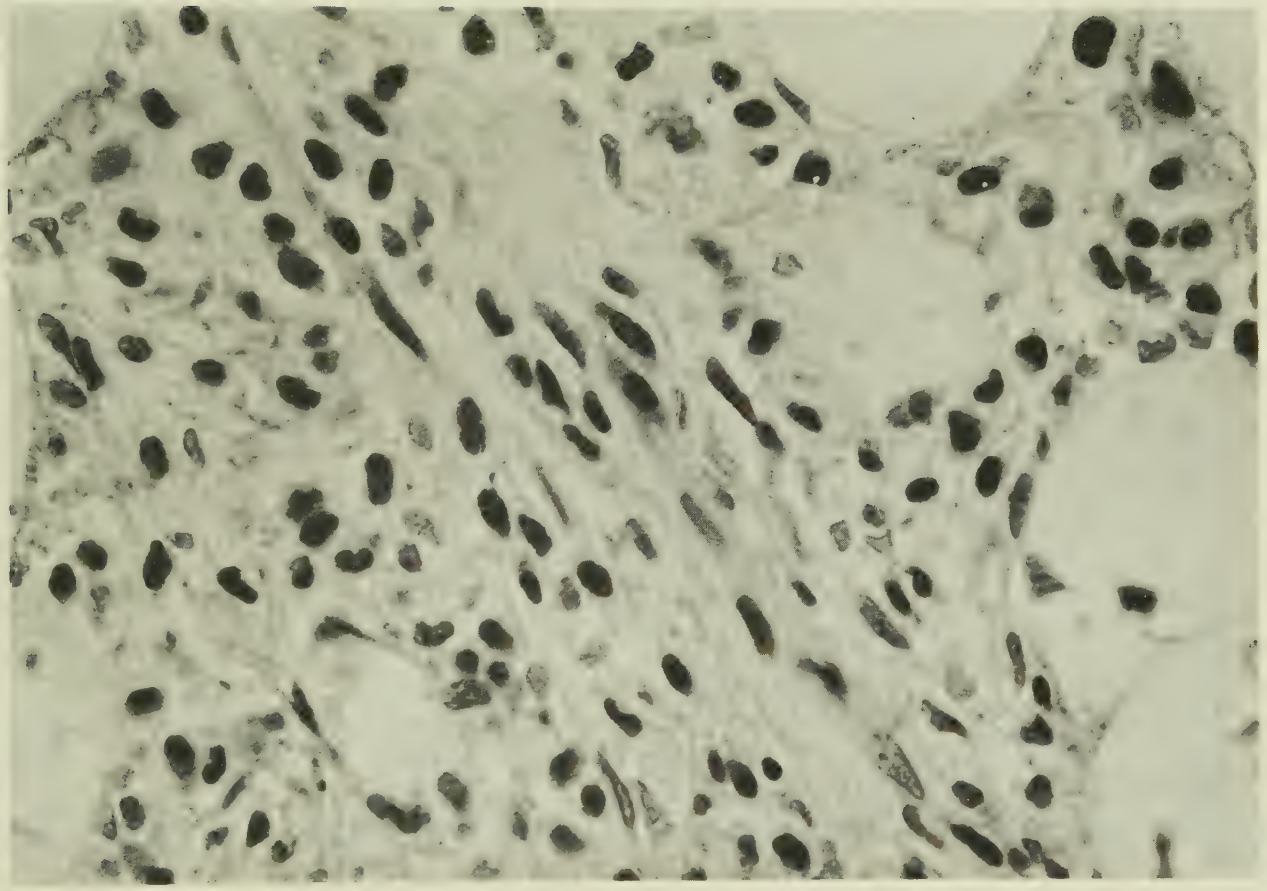
5 - Infiltrat lymphocytaire médullaire au cours d'une macroglobulinémie. Coloration : hématéine, éosine, safran. Présence de plasmocytes.



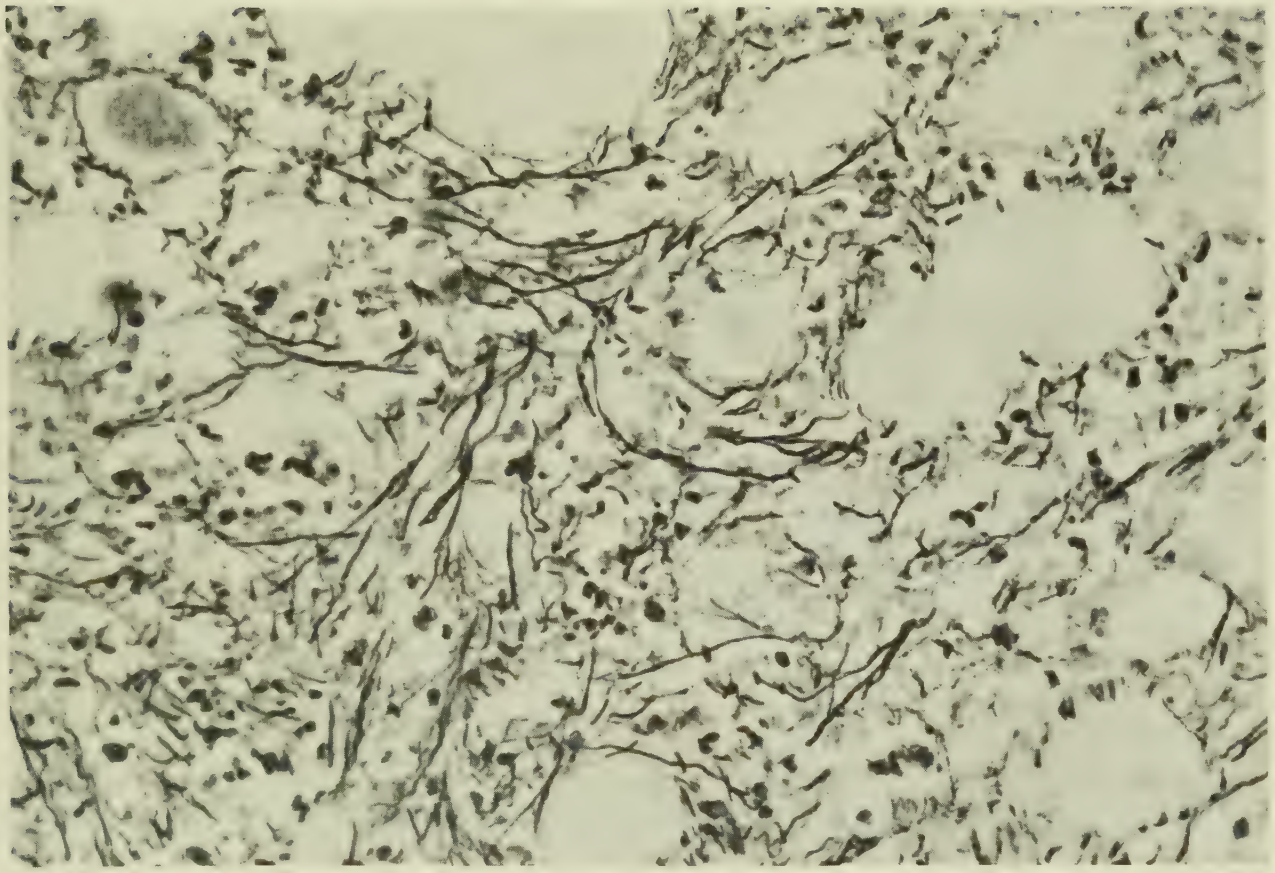
6 - Infiltration lympho-histiocytaire de la moëlle.
Nombreuses cellules d'aspect histiocytaire à noyau encoché ; infiltrat homogène, peu dense. Coloration hématéine-éosine-safran.



7 - Infiltration lympho-histiocytaire de la moëlle.
Cellules histiocytaires et amas de cellules lymphocytaires.
Coloration hématéine Eosine-safran.



8 - Infiltration lympho-histiocytaire de la moëlle.
Cellules histiocytaires et une zone de cellules fibroblastiques.
Coloration hématéine-Eosine-safran.



9 - Infiltration lympho-histiocytaire de la moëlle.
Trame réticulinique médullaire fortement densifiée +++.
Coloration de Foot.

TABLEAU RESUME DES OBSERVATIONS.

numéro de biopsie	7170	7692	7731	8194	8818	9039	9429	9597	10440	10825
"diagnostic"	5	25	2	1	50 b	22	2	1	2	2
topographie	N	N	N	N	N	D	D	N	N	N
densité lymphocytes	++	++	++	+++	±	++	+++	++	+++	+++
autres lignées cell.	0	B	0	0	P	P, B	0	B	R	0
densité cell. globale	A	A	A	A	D	A	A	A	A	A
densité cell. myéloï.	N	N	N	N	D	+	0	D	D	D
trame réticulinique	0	0	+	0	0	1	+	++	0	0
adénopathies	0	0	1,5	I	0	+	1	1	1	1
ponction ganglion				+		+		+	+	+
histol. ganglion										
autres localisations					+	+				
splénomégalie	++	++	+	0	0		++	0	++	++
ponction rate									+	
hépatomégalie	0	0	0	0	0	+	0	+	+	++
biopsie foie										
leucocytose	A	D	A N	A N	N	N	A N	A	A N	A
% lymphocytes sang	96	68	31-90	48-90	27	60 a	57-99	78-93	74-80a	76-94
anémie	+	+	0	0	0	0	+	0	0	+
thrombopénie	0	+	0	0	0	+	+	0	0	+
% lymph. Médull.		70	20-82	32	29	95-82	71-90	75	67	87-91
globulines sériques	D	0	0	0	M	M	D	0	M	D
date de la B.M.	9 A	d	d	d	d	d	d	10 m	3m	1 a
traitement	+	0	0	0	0	0	0	0	0	+
délai survie	9 A	6 m	6 A	6 A	2 A	15 m	1 a	1 a		4 a
décès									18 m	
sexe - âge.	F 67	F 42	M 67	F 55	M 65	M 72	M 65	M 55	M 49	M 59

Infiltration lymphocytaire pure

	10864	10965	11497	16365	24645	11710	11845	14287	21651	11848	12004	12350	12705
	20 b	2	41	41	44	1	41	42	41	42	35	40 b	48
	M	N	N	N	N	N	N	N	N	D	N	N	N
	+	+	++	++	++	+	+++	+	+++	+++	+	±	+++
	0	0	R	R	R	0	P	P	P	B	0	0	0
	N	A	B	A	A	N	A	A	D	A	A	A	A
	N	N	B	N	A	N	0	0	0	0	N	A	D
	0	0	0	0	0	0	+	+	0	++	0	0	++
	0	1,4	1	1	1,3	1	1	1,2	1	1	0	0	2
0							+		+				
1													
2						+			+				
3	0	+	0	0	0	0	0	+	0	++	++	0	+
								+		+	+		
5	0	+	+	0	++	0	+	+	+	+	0	0	0
6													
7	A	A	N	N	N	A N	N	N	N	N	D	D	ND
8	65-78	50-98	28	36	35	31-68	32	16	12	20-44	54		16-24
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		+
0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0		0
1	27	29	25	47	49	20-58	37	57	41	10-45	22		30-73a
2	0	0	M	M	M	0	M	M	M	0	0	0	M
3	1 a	d	d	21 m	4 a	d	d	1 a	3 a	1 m	2 a	d	2 n
4	0	0	0	+	+	0	0	+	+	0	0	0	0
5	1 a	5 a			6 a	5 a				2 a	2 a		
6									3 a				9 m
7	F 57	M 46	M 61	"	"	F 72	M 62	"	"	M 77	M 51	F 31	F 62

15[illegible]9	16211	13267	13297	14592	15259	15565	15953	16272	16527	16764	16808	17369
22	2	1	2	4	27	1	2	2	41	1	30 b	21
N	1	N	N	D	N	N	N	D	N	N	D	D
++	+++	++	++	+++	+++	++	+++	++	++	+++	+++	+++
DP	0	0	P	0	0	0	0	0	R	0	0	0
A	A	A	A	A	D	A	A	A	A	A	A	A
D	0	D	D	0	0	D	A	D	D	D	D	D
0	0	+	++	0	+	0	0	0	+	0	+	0
1	1	1,5	1	1,5	2	1,4	1	1	1	1	0	1
+	+			+	+	+	+		+	+		+
				+	0							+
							+					
++	++	0	+	0	0	0	+	+	0	0	0	0
	+											
+	0	0	++	+	0	0	+	+	0	0	0	0
				+								
N	N	AN	A	AN	D	AN	AN	A	N	AN	D	N
29-42	50	16-50	95	48	56	22-60	15-56	80	21	62-98	70	39-58
0	0	0	0	0	+	0	+	0	+	0	0	0
0	0	0	+	+	0	0	0	0	+	+	+	0
56	69	16-44	77-81	47-90	74	26-40	25	71	37-52	68-90	82	40-52
M	M	A	A	M	D	0	A	A	0	A	M	D
1 a	2 a	d	d	2 m	d	d	2 m	4 a	1 m	3 m	d	d
0	+	0	0	+	0	0	+	+	+	+	0	0
	4 a	4 a	d			4 a	4 m	4 a				
				2 a	3 m				18 m	4 m	1 a	
M 38	[illegible]	M 64	F 66	M 54	M 65	M 57	M 67	M 63	M 58	F 66	M 73	M 48

	28500	17499	17573	17704	19008	19694	21172	23292	27247	21255	28251	21511	21743
	22	22	35	32	58	27	27	47	42	42	3	41	5
	-	N	N	N	N	N	N	D	D	D	N	N	N
	+++	+++	+	+	+	+++	+	±	++	+++	++	++	++
	C	0	0	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A	A	D	A	A	A	D	T	A	A	A	A	A
	0	D	D	D	N	D	D	N	D	0	N	B	D
	+	±	0	0	+	0	0	0	0	0	++	0	±
	1,4	1	0	1	2,3°	2	2	2,4	1	1	1,3,4	1	0
		-		+	+	+		+	+	+		+	
							+	+	+	+	+		
		++	++	++	+	0	0	0	+	+		0	++
		+	+						+				
		0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	0	+
										+			
		N	ND	ND	D	N	N	N	N	N	A	N	A
		29-50	32-75	31-54	25	58	20-60	18	21	15	45-58		73 a
		0	+	0	0	0	+	+	+	0	0	0	0
		+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		42-73	20	13	17	70-90	25-55	30	58	18-29	49	30-50	42-61a
		A	0	D	M	M	D	A	A	M	M	D	M
		-	1 m	d	4 m	d	15 m	2 a	3 a	6 m	4 a	2 a	d
		0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	0
				18 m	2 a	3 a			4 a	2 a	4 a	4 a	
			5 m										3 m
		F 64	F 73	F 52	F 54	N 48	F 51	"	"	M 68	M 52	M 65	F 68

	21876	21903	22176	22215	22368	23131	24049	23878	24149	24997	25156	25235	25468
	4	15	60 b	1	41	32	38	25	40b	2	43	15	3
	N	N	D	N	N	N	N	D	N	D	ND	D	D
	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++
	0	P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	A	D	D	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A
7	D	0	N	0	D	D	0	0	D	0	D	A	0
8	0	0	0	+	0	0	0	++	0	0	0	+	±
9	1,3	0	0	1	1,4	1	2	0,3°	0	1	1,3	0	1,3
10					+	+				+	+		+
11													+
12								+			+		+
13	0	+	0	0	0	+	+	++	0	++	++	+	+
14		+						+		+	+		
15	++	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0
16													
17	A	AN		AN	N	N	N	D	N	A	D	AN	A
18	80	22-61		60		78	58	50	16-40	90-99	28	23-63	58-93
19	+	+	0	0	0	+	+		+	0	0	0	0
20	+	0	0	0	0	0	0		+	0	0	+	0
21	6 0	12	9	90-100		16	5	95-100	5,25	70-90	20	8-12	75-90
22	0	M	A	0	0	0	0	0	0	A	0	D	D
23	4 m	14m	d	3 a	15m	d	3m	1a	6m	2a	18m	d	5a
24	+	+	0	+	+	0	0	0	+	+	0	0	+
25		14m					2 a	1a	6m		2a	2m	5a
26	11 m			4 a	20m					3a			
27	M 64	M	F 63	M 57	F 65	M 60	"	F 59	F 74	F 69	M59	F 74	M 65

	25490	25627	25628	26305	26617	26669	26839	26897	26899	27282	27313	27364	27470
	43	3	10	60b	2	2	3	2	60	43	26	4	26
	N	N	D	N	D	N	N	D	N	N	D	D	N
	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	+	++
	0	0	F	0	C	0	0	0	0	C	0	0	0
	A	A	A	A	A	D	D	A	N	D	A	A	D
	D	D	D	A	D	D	D	D	N	D	0	D	0
	+	+	+	0	±	++	0	±	0	+	0	+	++
	1,3	1,3	2,3	0,4	1	1	1,3,4	1	2,3,4	1,3	0,3	1,3	0,3
10	+		+				+	+		+		+	
11	+				+		+	+	+	+		+	
12													
13	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	++	0	++
14					+	+		+			+		+
15	+	0	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0
16							+					+	
17	N	AN	AN	D	A	A	AD	A	N	MD	D	AN	D
18	35	82-100	20-62		80	62-92	30-50	95a	24	14-18	82-96a	52	
19	+	0	0	0	+	0	0	0	0		+	0	+
20	0	0	+	0	+	0	0	0	0		+	0	+
21	43	50-95	50	18	33-75	72-82	30-74	96a	5	32	60	6 0	25-58
22	M	D	M	0	A	0	0	D	0	D	A	0	0
23	d	3 a	3a	1a	d	6a	1a	3a	4a	3a	d	10m	4m
24	0	+	0	0	0	+	+	+	+	+	0	+	0
25	18m		3a	2a	4m		2a	3a	4a	3a			8m
26		4a				6a					6m	1a	
27	M59	M 43	M 73	F 39	F 71	M 73	M 60	F 65	M 49	M58	M 53	M 65	M 47

1	27525	29-355	27844	27945	27-988	28120	28480	28715	28933	29527	30312	30348
2	4	4	23	25	5	9	3	43	4	3	3	34
3	D	D	M	D	N	P	D	N	D	M	N	N
4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	+	+
5	0	0	C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	A	A	A	A	A	A	A	N	A	A	D	A
7	0	0	D	D	0	D	D	N	D	D	D	N
8	±	±	0	+++	++	0	++	±	0	0	0	0
9	1,3,4	1,3,4	1,3	0,3°	0,3°	2,3	1,3,4	1,3	1,3	1;3,4	1,3	1,3
10	+					+	+	+	+	+	+	+
11	+		+					+	+		+	+
12			+								+	
13	0	0	++	++	+	++	+	++	0	++	++	0
14			+	+	+	+				+		
15	0	0	+	+	+	+	+	0	+	+	+	0
16												
17	A	AD	D	D	AN	A	A	N	A	AD	AN	N
18	84-88	70-100	46-68	95a	76-96a	97	85-99	26	50-94	57-98	56a	44
19	0	+	0	+	+	0	+	0	0	0	0	0
20	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	0	0
21	81-97	62-93	28-43	55-81a	51-94	75	43	10-43	60-92	77-90	30	14
22	D	D	0	A	0	D	0	0	D	D	A	D
23	3a	3a	2m	d	d	d	D	6m	5m	8m	d	6m
24	+	+	+	0	0	0	0	+	0	+	0	0
25		4a	2m					12m	10m	13m		6 m
26				2m	6m	18m						
27	M57	"	M 66	M 62	M 34	M 71	M 65	M 58	M 70	M 62	F 67	M 43

1	30595	18530	24348	30466	24646	25421	27044
2	49	43	25	40b	31	2	22
3	D	N	D	N	N	D	D
4	+	++	+++	+++	++	+++	+++
5	0	0	0	0	0	P	0
6	D	A	A	D	A	A	A
7	0	D	0	D	0	D	0
8	±	0	+	+++	+	0	±
9	2,3	1,3	0,3°	0	0	1	1
10	+	+				+	+
11	+	+					
12	+						
13	++	++	+	0	++	+	++
14	+				+		+
15	+	0	+	+	+	0	+
16	+		+	+			
17	N	N	30N	N	D	A	ND
18	21	30	60	52	70	90	70-90
19	0		+	0	0	0	+
20	0		+	0	0	0	+
21	45	54a	87	20	23	75	73
22	M	0	M	M	0	D	D
23	9a	d	D	18m	d	d	1a
24	+	0	0	+	0	0	+
25	9a			18m	2a	22m	2a
26							
27	F 6 5	M 43	M 60	"	F 60	M 59	M 60

1	12609	13058	13507	13 786	14276	14191	22446	14500	18401	19 810	24379	27623
2	25	25	25	30 b	45	25	25	25	26	35	25	26
3	D	D	D	D	D	D	D	D	N	D	N	D
4	+	±	+	±	±	+	+	+	++	++	+	+
5	RB	R	R	R	R	R	R	R	R	BR	PBR	PBR
6	A	D	A	A	A	A	A	N	A	A	A	A
7	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	A	D
8	+	+++	+	++	++	++	++	+++	++	+++	+	+++
9	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	3
10												
11												
12												
13	++	++	++	0	+	++	0	++	++	++	++	++
14	+	+	+		+	+		+	+	+	+	+
15	+	+	0	0	++	0	0	0	+	0	0	+
16												
17	N	N	ND	D	D	D	D	ND	D	D	D	D
18	63-94a	84	29-68	60	20			19-64	42 a	50-70	52-80a	49-82a
19	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+
20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
21	51-77		61-74	49	80			50	38	6-12	62	33-61
22	A	0	A	A	A	0	0	A	0	0	A	A
23	d	3m	3 m	d	1 a	d	4a	4 m	1 a	2 a	10 m	4 n
24	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+
25	18 m		3 m				4a		1 a	4 a	14 m	
26		3m			18 m			1 a				6 m
27	M 45	M 31	M 35	M 48	"	M 51	"	M 62	M 60	M 52	M46	M 37

Infiltrations lympho-histiocytaires.

28636	29104	29625		21343
36	26	21	55	60 b
D	D	N	N	N
±	++	++	++	+
R	RB	PRB	RB	R
D	A	A	A	A
D	D	N	N	D
+++	+++	++	+++	++
3	3	1	0	0
		+		
		+		
++	++	0	++	0
+	+		+	
+	+	0	0	0
D	N	ND	ND	ND
47-64a	62-77a	28-42	51-84	24-25
+	+		+	+
+	+		+	+
16	60	18	22-27	3
0	A	0	D	0
2 m	D	d	d	N
+	0	0	0	0
7 m				6 m
			4 m	
F 41	M 64	F 62	M ..	M 72

L E G E N D E

1) n° de biopsie
2) diagnostic par n° d'ordre
3) topographie de l'infiltrat
   N = îlots D = diffus.
4) densité de l'infiltrat lymphocytaire ± à +++
5) Autres lignées cellulaires
   P = plasmocytes, B = hémoblastes, R = C. réticulaire
6) densité cellulaire globale
   A = augmenté, D = diminué, N = normal.
7) densité cellulaire myéloïde
   A = augmenté, D = diminué, N = normal
8) trame réticulinique
   normale : 0, ± augmentée : + à +++
9) Adénopathies
   1 - ganglions superficiels généralisés
   2 - ganglions superficiels localisés (aux aires ou 2 aires contigues).
   3 - ganglions profonds à la lymphographie
   3°- lymphographie normale.
   4 - ganglions médiastinaux
   5 - ganglions profonds détectés par U.I.V.
10) ponction de ganglion
11) biopsie de ganglion
12) autres localisations lymphocytaires
13) splénomégalie 0 + ou ++
14) ponction de rate
15) hépatomégalie
16) ponction de foie
17) leucocytose sanguine A sup. 15 000, N : entre 4 000 et 15 000, D inf.4000
18) pourcentage de lymphocytes du sang : chiffres extrèmes (a) quand lymphocytes inhabituels.
19) anémie + inf. 10 grammes d'hémoglobine.
20) thrombopénie : + inf. à 120 000/mm3
21) pourcentage lymphocytes médullaires : chiffres extrèmes.
22) gamma-globulines sériques 0 = normale, D = gamma G diminué,
    A = gamma A augmenté, M = gamma M

.../

23) Date de la BM par rapport au début de l'affection (en mois ou en année).

24) traitements antérieurs

25) délai de survie connu (en mois ou en année)

26) décès connu (date)

27) sexe et âge.

oOo

Vu le Président de Thèse

Professeur Jean BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 – AUBERTIN Ch.– Maladies de la Rate.
Chanine édit. Paris, 1927

2 – BERMAN L.– The malignant lymphoma in the leukemia.
Henry Ford Hospital Intern. Symposium New-York Acad. Press. Inc. 1957.

3 – BERNARD J.– Splénopathies de nature inconnue ;
in Maladies du Sang, Flammarion, Paris 1948.

4 – BERNARD J., DREYFUS B.– Les étiologies dissimulées de certaines pancytopénie idiopathiques.
Le Sang, 29, 91–1958.

5 – BOURONCLE B.A., WISEMAN B.K., DOAN C.A.– Leucémic reticulo-endotheliosis.
Blood, 13. 1. 1958.

6 – BURSTON J., PINNIGERJ.L.– The reticulin content of bone marrow in haematological disorders.
Brit. J. Haemat., 9, 172–1963.

7 – CAZAL P.– Réticulose histiomonocytaire sub-aigue à localisation strictement médullaire.
Le Sang, 17, 479, 1946.

8 – CAZAL P.– La réticulose histiomonocytaire.
Masson, Paris 1946.

9 – CHEVAILLER P.– Rapport pour servir à la discussion sur la nomenclature des cellules du sang.
Le Sang, 20, 690, 1949.

10 – CROIZAT P., REVOL L., PLAUCHU M., BRIZARD C., VIALA J.J., PAILLARD P.–
Les réactions de la trame médullaire dans les anémies aplasiques ; les états réticulohistiofides de la moelle.
Lyon, Med., 22, 1249, 1961.

11 – DUHAMEL G.– Les scléroses de la moelle osseuse.
Presse Méd., 73, 17, 1965.

.../

12 - DUHAMEL G.- Les localisations à la moelle osseuse des lymphosarcomes. Leur place par rapport aux productionx lymphoïdes de la moelle
Ann. Anat. Path., Paris, 9. 197, 1964.

13 - DUTCHER T.F., FAHEY J.L.- The histopathology of macroglobulinemia of Waldenström.
J. Nat. Cancer, Inst., 22, 887, 1959.

14 - GELIN G.- Les splénomégalies parasitaires.
Le Sang, 24, 638, 1953.

15 - GELIN G., FLORES R.- Les tumeurs primitives de la rate.
Le Sang, 24, 77, 1953.

16 - HAYEM G.- Leçons sur les maladies du sang.
Masson, Paris 1900.

17 - HAYEM G., LION G.- A propos de trois cas de leucocythémie à globules blancs mononucléaires.
Bull. Soc. Méd. Hop. Paris, 9 mars 1900.

17 bis - HILTON G., SUTTON P.M.- Malignant lymphoma.
Classification, prognosis and treatment. Lancet, 7224, 283, 1962.

18 - JOLLY J.- Traité technique d'hématologie.
Maloine, Paris 1923.

19 - LEBEUX Y., GAUTIER P.- Etude histopathologique et cytologique de la maladie de Waldenström.
Ann. Anat. Path., 8, 377, 1963.

20 - LELAIRE A., HALLARDE J., DEBRAY J.- Le lymphocytome généralisé. Etude clinique, anatomique et cytologique. Rapport avec le lymphosarcome malin lymphoblastique.
Le Sang, 20, 548, 1949.

21 - LENNERT K.- Die pathologische Anatomie der Makroglobulinamie Waldenstrom.
Frankfurt. Ztsch. Path. 66, 201, 1955.

22 - LENNERT K., NAGAY K.- Quantitative and qualitative Gitterfaser studien im Knochenmark. III. Chronische lymphatische leukemie.
Virchow's Arch. Path. Anat., 340, 25, 1965.

23 - LEWIS S.M., SZUR.L.- Malignant myelosclerosis.
Brit. Med. J., 2, 472, 1963.

24 - LORTHOLARY P., BOIRON M., RIPAULT P., LEVY J.P., MANUS A., BERNARD J.- Leucémie lymphoïde chronique secondairement associée à une réticulopathie maligne, syndrôme de Richter.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 4, 621, 1964.

25 - LORTHOLARY P., RIPAULT P., BOIRON M.- Syndrôme de Richter.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 4, 456, 1964.

26 - MALLARDE J.- Splénomégalies neutropéniques secondaires.
Le Sang, 23, 674, 1952.

27 - MALLARDE J.- Diagnostic et nosologie des leucoses lymphoïdes.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1, 472, 1961.

28 - MARCHAL G., BARGETON D., LAHOUDEAU D.- Sur huit cas de leucémies chroniques à monocytes.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 49, 1467, 1933.

29 - MATHE G. SEMAN C.- Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et hémato-sarcomes.
Maloine Paris, 1963.

30 - MOESCHLIN S.- Die Milzpunktiontechnik diagnostische u. hematologische Ergebnisse.
Scwabe, Bâle, 1947.

31, MICHON P., RAUBER C., STRIFF. F.- La réalité de la réticulo-lymphomatose de Waldenström. Intérêt de la trépanoponction osseuse.
Le Sang, 31, 555, 1960.

32 - OBERLING Ch.- Les réticulosarcomes et les réticulo-endothélio-sarcomes de la moelle osseuse.
Bull. Assoc. Fr. Cancer, 17, 257, 1928.

33 - OBERLING Ch., GUERIN H.- Les réticuloses et les réticulo-endothélioses.
Le Sang, 8, 892, 1934.

34 - OLIER J., LUCATELLI R.- A propos de huit cas de sarcomes de la rate.
Le Sang, 31, 29, 1960.

35 - PETIT J., PEASE G., COOPER T.- An evaluation in paraffine section of aspirated bone marrow in malignant lymphoma.
Blood, 10, 820, 1955.

36 - RICHTER M.- Generalised reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia.
Ass. Journ. of Path., 4, 285, 1928.

37 - RIEUX J.- Hématologie clinique.
Doin, Paris 1924.

38 - ROHR K.- Lymphogene leulosen.
In Das Menschliche Knochenmark Thieme G., Stuttgart, 19 60.

39 - ROUSSY , LEROUX , OBERLING , Précis d'anatomie pathologique.
Paris 1935.

40 - RAPPAPORT H.- The histologic aspect of malignant lympho-reticular neoplasm.
Symposium on Lymphoreticular tumors in Africa Roulet R.O.,
New-York, 1964.

41 - ROSENBERG S.A., DIAMOND H.D., JASLOWITZ B., CRAVER L.F.- Lymphosarcoma : a review of 1269 cases.
Medicine 40, 31, 1961.

42 - TOURAINE A.- Variétés cliniques de la leucémie lymphoïde chronique. Formes spléniques pures lymphocytémiques et splénocytémiques.
Journ. Med. Fr. 10, 427, 1922.

43 - UEBRITZ E.- The bone marrow in Waldenstrom's macroglobulinemia.
4 ème Congres. Europ. Soc. Hémat., Copenhague, 1957.

44 - WAITZ R.- Des lésions anatomiques de la moelle osseuse dans les panmyélophtisies cryptogénétiques. Importance des réticuloses et des réticulofibroses.
Le Sang, 20, 485, 1949.

.../

45- WAITZ R., MAYER G., MAYER S.- Myélophtisie à réaction lymphoïde. Importance de l'étude histologique de la moelle osseuse pour le diagnostic différenciel des états lymphatiques dits sub-leucémiques.
Revue Belge Path. et Med. Exper., 24, 399, 1955.

46 - WAITZ R., MAYER G., MAYER S.- La moelle osseuse dans les pancytopénies cryptogéniques sans splénomégalie.
Le Sang, 29, 126, 1958.

47 - WAITZ R., MAYER G., MAYER S.- Les principales formes cliniques des ostéomyélosclérosses cryptogénétiques de l'adulte.
VIII° Congres. Europ. Hémat. Vienne, 90, 1961.

49 - WEIL P.E., ISCH-WALL P., LEHMAN R.- Un cas de lymphomatose spléno-ganglionnaire sub-leucémique avec tuberculose suppurée localisée aux ganglions et à la rate.
Le Sang, 1934, 8, 709.

50 - WEIL P.E., ISCH-WALL P., PERLES S.- Un cas de lymphome splénique aleucémique reconnu par ponction de la rate.
Bull. Soc. Hop. Paris, 23, 1091, 1934.

51 - WEIL P.E., ISCH-WALL P.- La ponction de rate dans la lymphomatose.
Le Sang, 9, 337, 1935.

52 - WEIL P.E., ISCH-WALL P., PERLES S.- La ponction de rate.
Masson, Paris 1936.

53 - ZOLLINGER H.U.,- Die pathologische Anatomie der Makroglobulinamie Waldenström.
Helvet. Med. Acta, 25, 153, 1958.

oOo